Entwicklung, Optimierung und Anwendungsversuche einer neuartigen doppellumigen Kanüle zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Heinrich, Anna Laura Stella
aus Troisdorf

Gießen (2024)

Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Zentrum für Chirurgie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. Matthias Wolff

Tag der Disputation: 17.09.2024

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 6

1.1 Mechanische Kreislaufunterstützung 8

1.1.1 Systeme 8

1.1.2 Indikationen 10

1.2 Technischer Aufbau eines ECLS-Systems 11

1.3 Unterschiedliche Kanülen und Kanülierungstechniken für ECLS-Systeme 13

1.4 Probleme und Komplikationen der ECLS-Systeme: Regionale und kardiale Minderperfusion, fehlende kardiale Erholung 13

1.4.1 Blutversorgung des Myokards 14

1.4.2 Kardiale Entlastung 15

1.5 Neuartiges Kanülierungssystem 17

2 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT 18

3 MATERIAL UND METHODEN 18

3.1 Erarbeitung der Anforderungen an das neuartige Kanülierungssystem 18

3.2 Erhebung von Patientendaten 22

3.3 Virtuelle Kanülendarstellung, Prototyp und Kreislaufsimulation 29

3.4 Erhebung von Tierdaten 32

3.5 Statistische Analyse 33

4 ERGEBNISSE 35

4.1 Ergebnisse der Patientendaten 35

4.2 Erstellung eines vorläufigen Kanülendesigns 40

4.2.1 Punktionsrichtung 47

4.3 Definition der Kanülengrößeneinteilung 47

4.4 Anpassung der Kanülengröße an individuelle Patienten 51

4.5 Ergebnisse der Kreislaufsimulation 59

4.6 Ergebnisse der Tierdaten 65

5 DISKUSSION 66

5.1 Repräsentativität der erhobenen Daten für das perspektivische Patientenkollektiv 66

5.2 Kanülenfunktionalität und Übertragbarkeit der Simulationsergebnisse auf die Realität 71

5.3 Größeneinteilung der Kanülen 74

5.4 Limitationen des geplanten Kanülierungskonzeptes 76

5.5 Vergleich von Patientendaten und Tierdaten 82
5.6 Methodenkritik 83
5.6.1 Einfluss des Kanülenwinkels 84
5.7 Perspektiven in der weiteren Kanülenentwicklung 88

6 ZUSAMMENFASSUNG 91

7 SUMMARY 92

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 93

9 LITERATURVERZEICHNIS 95

10 ANHANG 104
10.1 Prüfung der Voraussetzungen der Regressionsanalyse 104
10.2 Erhobene Messwerte 109

11 GENDERERKLÄRUNG 131

12 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG 132

13 DANKSAGUNG 133

Widmung

Meinen Großeltern

1 Einleitung

Das akute Herz-Kreislauf-Versagen bzw. die akute Herzinsuffizienz ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das im Rahmen einer vorbestehenden chronischen Herzerkrankung oder auch ohne wesentliche Vorerkrankungen eintreten kann. Insgesamt gehen diese akuten Erkrankungen des Herzens bzw. des Herz-Kreislaufsystems sowie akute Verschlechterungen der Herz-/Kreislauffunktion bisher mit einer hohen Sterblichkeitsrate und einer ungünstigen Prognose einher. Ursächlich für das Herz-Kreislauf-Versagen sind häufig Herzinfarkte, Herzklappenerkrankungen, Blutdruck-entgleisungen, akute Lungenembolien oder eine akute Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz. Eine vorübergehende mechanische Kreislauf-unterstützung (Mechanical Circulatory Support, MCS) wird notwendig, wenn die symptomatische und medikamentöse Basistherapie nicht ausreichend ist (Hummel et al. 2015).

Die verfügbaren MCS-Systeme können, ähnlich einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), die Funktion von Herz und Lunge übernehmen. Hierfür muss sowohl das venöse als auch das arterielle Blutkreislaufsystem an großen Gefäßen der Leiste oder des Thorax mit einer Kanüle punktiert werden, sodass sauerstoffarmes Blut dem Körper entzogen, maschinell aufbereitet und anschließend als sauerstoffreiches Blut dem Körper wieder zugeführt werden kann (Deutsche Herzstiftung 2020). Diese Therapieform bleibt trotz deutlich steigender Anwendungszahlen mit einer hohen Mortalität von ca. 60 % behaftet (Mazzeffi et al. 2016). Ein grundlegendes Problem bei den bisher verwendeten Kanülierungsformen liegt darin, dass häufig keine ausreichende Sauerstoffversorgung der Herzkranz- und der Kopf-Hals-Gefäße gewährleistet ist, da der künstlich erzeugte Blutfluss in der Hauptschlagader entgegen der natürlichen Richtung fließt und das Herz sich weit weg von der Kanülenspitze befindet. Das Herz wird anteilig durch eigens ausgeworfenes Blut versorgt, das bei eingeschränkter Lungenfunktion jedoch unzureichend mit Sauerstoff angereichert ist. Zudem kann es zu einer belastenden Dehnung des Herzmuskels kommen, da Blut, welches durch eine eingeschränkte Pumpfunktion des erkrankten Herzens in der linken Herzkammer verbleibt, nicht adäquat drainiert werden kann. Es kommt durch diese Dehnung zu einem verminderten Blutfluss in den Herzkranzgefäßen, wodurch die kardiale Sauerstoffversorgung und in der Folge die kardiale Erholung eingeschränkt wird. Zusätzlich können sich in der Herzkammer

Blutgerinnsel bilden, die in den Körperkreislauf ausgeschwemmt werden können. Komplikationen wie Schlaganfälle oder Organinfarkte können die Folge sein (Tepper et al. 2019; Gehron et al. 2019).

Um die medizinische Versorgung bei einem akuten Herz-Kreislauf-Versagen zu verbessern, soll im Rahmen dieser Arbeit das theoretische Konzept einer neuartigen doppellumigen Kanülierungsform weiterentwickelt, getestet und optimiert werden. Die Überlegungen hinsichtlich der Eigenschaften dieser neuartigen Kanüle beruhen vor allem auf den oben genannten Problemen der herkömmlichen Kreislaufunterstützungssysteme. Ein wesentlicher Ansatzpunkt zur Optimierung dieser Probleme ist die Implantation der neuartigen Kanüle über die Herzspitze, sodass die Kanülenspitze in der herznahen Aorta zum Liegen kommt. So kann dieses MCS-System den Blutfluss in physiologischer Fließrichtung generieren. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung des gesamten Körpers soll gewährleistet werden. Darüber hinaus soll im Herzen verbleibendes Blut mit der neuartigen Kanülierungsform adäquat drainiert werden, wodurch eine Volumenbelastung des Herzens verhindert werden soll. Die neuartige Kanülierungsform soll die kardiale Erholung demnach durch Optimierung dieser beiden Probleme verbessern. Damit diese Kanüle für möglichst viele Patienten verwendet werden kann, wird im Rahmen dieser Arbeit die Skizze des Kanülendesigns, die anhand von Erwartungen und Anforderungen an ein verbessertes MCS-System in Vorarbeiten erstellt wurde, angepasst (Grieshaber 2018).

Es werden Messungen an Computertomographien des Herzens vorgenommen. Verschiedene Kanülengrößen und die generell notwendige Anzahl an verschiedenen Kanülengrößen für die breite Bevölkerung werden ebenfalls auf Grundlage dieser Messungen definiert. Die Fließeigenschaften werden in Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund in silico (Simulation am Computer) getestet und durch geringe Veränderungen am Kanülendesign optimiert. Das finale Kanülendesign wird ebenfalls in Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund 3D-gedruckt. Dieser Prototyp wird folgend in vitro durch Anschließen an eine HLM getestet. Es folgt ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der künstlichen Kreislaufsysteme (in silico vs. in vitro), um die Frage nach der Funktionalität der Kanüle zu beantworten. Zudem wird untersucht, ob es Anhaltspunkte für die individuelle Wahl der Kanülengröße gibt.

1.1 Mechanische Kreislaufunterstützung

1.1.1 Systeme

Die MCS-Systeme bezeichnen Verfahren, die den Kreislauf, insbesondere die Funktion des Herzens und der Lunge, unterstützen bzw. übernehmen. Dadurch wird das Herz-Kreislauf-System künstlich aufrechterhalten (Deutsche Herzstiftung 2020). Unterschieden werden extrakorporale Unterstützungssysteme von intrakorporalen Unterstützungssystemen. Extrakorporale Systeme liegen größtenteils außerhalb des Körpers. Intrakorporale Systeme werden in den Körper implantiert (Moosdorf 2012). Hervorzuheben ist hier das totale Kunstherz (Total Artificial Heart, TAH). Bei diesem werden die beiden Herzkammern vollständig entfernt und durch zwei künstliche Pumpkammern ersetzt (Laumen und Pelletier 2013). Die MCS-Systeme können zudem nach zeitlicher Anwendungsmöglichkeit gegliedert werden. Hier unterscheidet man zwischen kurzfristiger (Tage bis Wochen), mittelfristiger (Wochen bis Monate) und langfristiger (Monate bis Jahre) Anwendung (Eifert 2018). Zu den vorrübergehenden MCS-Systemen zählen neben den extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystemen (Extracorporeal-Life-Support-Systems, ECLS-Systems) unter anderem die intraaortale Ballonpumpe (IABP), die Impella® Herzpumpe und das TandemHeart (Beckmann et al. 2011; Saffarzadeh und Bonde 2015). Die IABP ist ein Ballonkatheter, welcher in der Aorta descendens liegt und im Gegenpulsmechanismus zum Herzschlag aufgepumpt wird. Hierdurch wird die Durchblutung der oberen Körperhälfte (vor allem Herz und Gehirn) verbessert (Hollier et al. 1981). Die Impella-Pumpe® saugt Blut aus dem linken Ventrikel ab und führt es der Aorta ascendens zu (Tepper et al. 2019). Das TandemHeart® ist eine extrakorporale Zentrifugalpumpe, die für das rechts-/links- und biventrikuläre Herzversagen angewendet werden kann (Saffarzadeh und Bonde 2015).

Die ECLS-Systeme können je nach Implantationsort bzw. Punktionsstelle (vereinfacht: veno-venös oder veno-arteriell) die Lungen- und/oder Herzfunktion übernehmen. Die genaue Funktionsweise wird in Kapitel 1.2 erläutert. Die Anwendung der meisten ECLS-Systeme ist für eine Laufzeit von 14 Tagen zugelassen. ECLS-Systeme stellen kurzfristige Therapieoptionen dar und dienen als Überbrückung bis zur dauerhaften Therapieform oder kardialen Erholung. Der weitere Weg nach der ECLS-Anwendung sollte bereits zum Zeitpunkt der Implantation definiert werden (Werdan et al. 2019). Ist die Grunderkrankung potenziell reversibel (z. B. bei Postkardiotomie-Versagen oder Herzmuskelentzündung), können sie als „Bridge To Recovery“ dienen, bis sich der

Herzmuskel wieder erholt hat. Weiterhin können sie eingesetzt werden, um Zeit zu gewinnen, bis eine Entscheidung über weiterführende Therapien getroffen wird („Bridge To Decision“). In „Bridge To Bridge“ - Situationen dienen ECLS-Systeme als Überbrückung bis zum Einsatz von mittel- bis längerfristigen Ventrikelunterstützungssystemen. Sie können ebenfalls als Überbrückung bis zu einer Herztransplantation dienen („Bridge To Transplantation“). Zudem können sie eingesetzt werden, um die Zeit bis zu einer Intervention zu überbrücken („Bridge To Intervention“). Ein Beispiel ist hier die perkutane Koronarintervention bei einem akuten Myokardinfarkt (Werdan et al. 2019).

Abbildung 1 stellt die Brückenfunktion der ECLS-Systeme bildhaft dar.

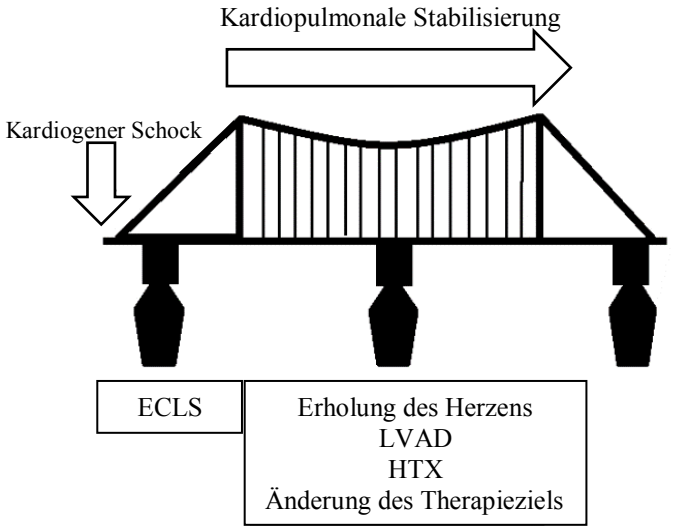

Abbildung 1: Extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme (Extracorporeal-Life-Support (ECLS)-Systeme) als Brückenfunktion, modifiziert nach (Radakovic et al. 2020)
HTX = Herztransplantation, LVAD = Linksventrikuläres Unterstützungssystem

Zu den mittel- bis längerfristigen Unterstützungssystemen zählen die Ventrikelunterstützungssysteme (Ventricular Assist Device, VAD). Diese Pumpen werden zusätzlich zum körpereigenen Herzen implantiert. Linksventrikuläre Unterstützungssysteme (Left Ventricular Assist Devices, LVAD) entlasten ausschließlich den linken Ventrikel und werden am häufigsten implantiert. Rechtsventrikuläre Unterstützungssysteme (Right Ventricular Assist Device, RVAD) entlasten ausschließlich den rechten Ventrikel und werden deutlich seltener implantiert. Biventrikuläre Unterstützungssysteme (Biventricular Assist Device, BiVAD) unterstützen beide Ventrikel. Diese Systeme werden ebenfalls selten implantiert (Werdan et al. 2019). Die Pumpe des jeweiligen Systems kann extra- oder intrakorporal platziert werden (Moosdorf 2012). Bei Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz, die für eine Herztransplantation nicht infrage kommen oder sehr lange Zeit auf ein Organ warten müssen, können

ventrikuläre Unterstützungssysteme als endgültige Therapie eingesetzt werden („Destination Therapy“) (Ponikowski et al. 2016). Darüber hinaus kann die Herz-Kreislauf-Funktion langfristig durch ein komplettes Kunstherz übernommen werden. In der Akutbehandlung des kardiogenen Schocks hat dieses System keine Verwendung (Werdan et al. 2019). Insgesamt wird das komplette Kunstherz im Vergleich zu den ventrikulären Unterstützungssystemen aufgrund der aufwändigen Technik nur selten implantiert (Moosdorf 2012). Im Endstadium der Herzinsuffizienz bleibt die Herztransplantation der Goldstandard (Fleck 2018).

Abbildung 2 zeigt eine Auflistung möglicher MCS-Systeme (der Übersicht halber ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

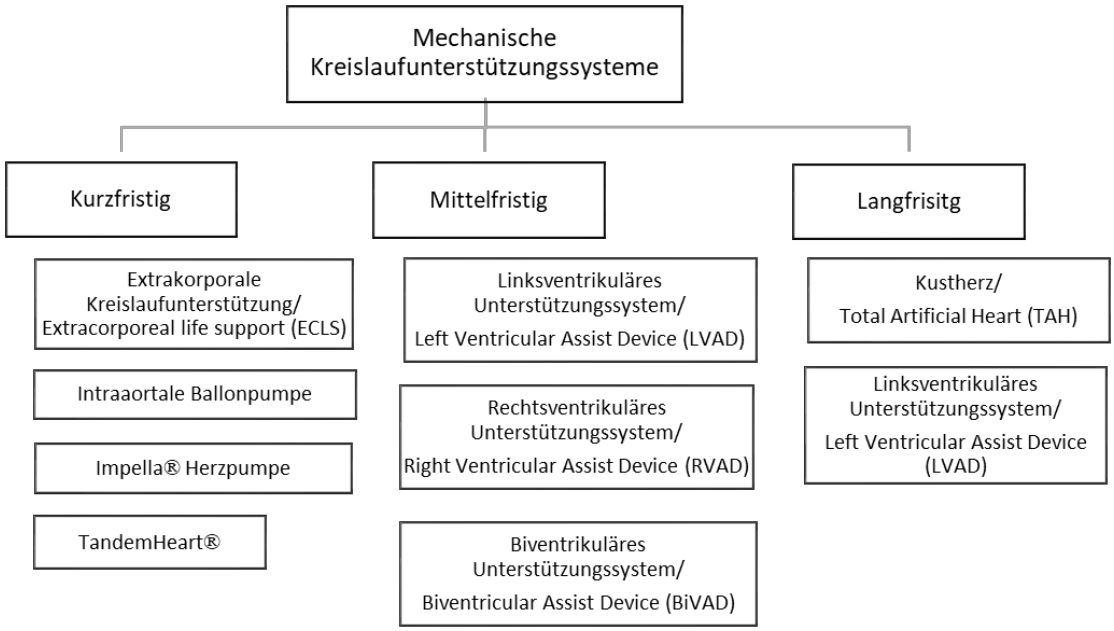

Abbildung 2: Übersicht der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme, modifiziert nach (Eifert 2018), eigene Ergänzungen

1.1.2 Indikationen

Die Hauptindikationen eines ECLS-Systems sind die isolierte schwerwiegende Herzinsuffizienz, die auf konventionelle Therapieoptionen nicht anspricht und unter der sich noch kein Multiorganversagen entwickelt hat, eine akute Exazerbation einer chronischen Herzinsuffizienz, eine akute Herzinsuffizienz bei Herzinfarkt oder persistierenden Herzrhythmusstörungen, eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) sowie nach operativer Öffnung des Herzens (Postkardiotomie-Syndrom) (Beckmann et al. 2011). Nach einem solchen herzchirurgischen Eingriff kann die Pumpfunktion des erkrankten Herzens deutlich reduziert sein, sodass ein ECLS-System notwendig wird, da

der Patient nicht von der HLM entwöhnt werden kann. Ein Verbleib an der HLM geht häufig mit vermehrten Komplikationen einher, sodass ein ECLS-System bevorzugt verwendet wird. Durch den Einsatz eines ECLS-Systems können in der peri- und postoperativen Phase kardiogene Schocks verhindert werden (Bernhardt et al. 2022). Weiterhin kann ECLS im Rahmen der extrakorporalen CPR und zur Stabilisierung von Patienten bei Interhospitaltransporten eingesetzt werden. Vor allem nach einem akuten Herzinfarkt und nach plötzlichem Herzstillstand kann die Überlebensrate durch den Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung verbessert werden (Lunz et al. 2014).

Bevor die Indikation für den Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung gestellt wird, muss für jeden Patienten aufgrund der Invasivität und den dadurch potentiellen Komplikationen das individuelle Nutzen-Risiko-Profil erstellt werden (Lunz et al. 2014).

Die wichtigste Kontraindikation für den Einsatz eines ECLS-Systems ist ein irreversibles Herz-Kreislaufversagen mit Multiorganversagen. Wenn der Einsatz eines ECLS-Systems zwar die Lebenszeit verlängert, dabei aber keine realistische Chance auf Überleben oder eine akzeptable Lebensqualität nach Beendigung der ECLS-Therapie besteht, sollte diese Therapieform nicht veranlasst werden (Beckmann et al. 2011).

1.2 Technischer Aufbau eines ECLS-Systems

Die Hauptbestandteile sind die Blutpumpe und der Oxygenator. Weitere Komponenten sind die Kanülen (Perfusions- und Drainagekanüle) sowie das Schlauchsystem. Abbildung 3 zeigt schematisch den Aufbau eines ECLS-Systems. Die Blutpumpe drainiert fluss- und drucküberwacht das venöse Blut. Der Oxygenator reguliert den Gasaustausch sowie die Temperatur. Anschließend wird das arterielle Blut dem Patienten drucküberwacht wieder zugeführt (Benk 2014; Beckmann et al. 2011). Die einzelnen Teilfunktion dieser Systeme beinhalten die Unterstützung oder vollständige Übernahme der Lungen- und/oder Herzfunktion, die Entfernung von Kohlenstoffdioxid (CO_2) aus dem Blut (Decarboxylierung) sowie die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff (O_2) (Oxygenierung) (Broman et al. 2019). Wenn eine Unterstützung der Lungenfunktion im Vordergrund steht, kann eine veno-venöse Kanülierung verwendet werden. Diese steht nicht im Fokus dieser Arbeit und wird daher nicht weiter erläutert.

Als „VA-ECLS“ (veno-arterielle extrakorporale Kreislaufunterstützung) wird ein System bezeichnet, das dem Körper venöses, sauerstoffarmes Blut entnimmt, dieses decarboxyliert, oxygeniert und anschließend dem arteriellen Stromgebiet zuführt (Foltan

et al. 2012). Im weiteren Verlauf ist unter dem Begriff „ECLS“ die „VA“-Kanülierung zu verstehen.

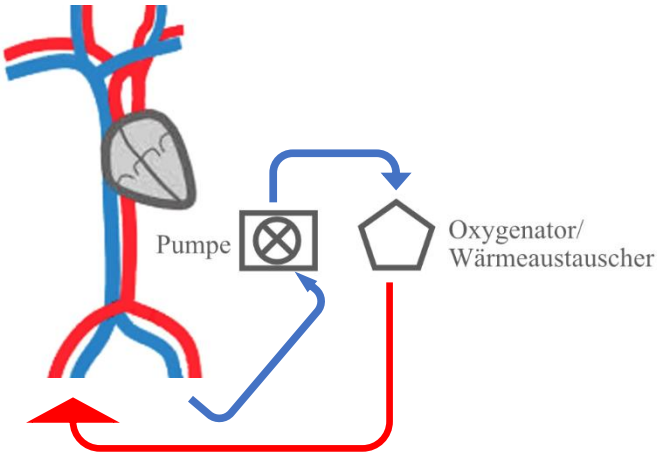

Abbildung 3: Schematische Darstellung eines extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystems, hier: veno-arterielle Kanülierung, eigene Darstellung
blau = venöse Blutgefäße, rot = arterielle Blutgefäße, blaue Pfeile = Drainage des sauerstoffarmen Blutes aus venösem Blutgefäßsystem und Zufuhr zu Oxygenator, roter Pfeil = Zuführung des sauerstoffreichen Blutes in arterielles Blutgefäßsystem

Bei einem ECLS-System mit veno-arterieller Kanülierung handelt es sich um ein geschlossenes System, das im Gegensatz zu einer konventionellen HLM mit Heparin-beschichteten Schläuchen ausgestattet ist, kein venöses Reservoir beinhaltet und somit Blut-Luft-Kontakt vermeidet. Ein ECLS-System ist meistens mit einer Zentrifugalpumpe ausgestattet (Beckmann et al. 2011; Born et al. 2010).

Bei einem ECLS-System können die Kanülen sowohl zentral als auch peripher in den Blutkreislauf eingebracht werden. Bei einem zentralen Zugang erfolgt die Kanülierung über die Aorta ascendens oder den rechten Vorhof, alternativ über die Arteria subclavia. Ein zentraler Zugang wird häufig nach herzchirurgischen Eingriffen installiert. Vorteile können großlumige Kanülen mit einem antegraden, höheren Fluss und bessere Drainagen sein. Jedoch ist der Blutverlust und das Nachblutungs- sowie Infektionsrisiko erhöht. Der periphere arterielle Zufluss kann sowohl über die Arteria femoralis als auch über die Arteria axillaris erfolgen. Hier kann die Kanüle perkutan in das entsprechende Gefäß eingebracht werden. Eine solche transkutane Kanülierung mittels Seldinger-Technik wird unter sonographischer Kontrolle besonders in Notfallsituationen verwendet. Nachteil ist die Gefahr einer Bein- oder Armischämie. Zudem liegt ein retrograder Fluss vor. Alternativ ist ein chirurgisches Vorgehen möglich, bei dem die Kanüle über eine aufgenähte Gefäßprothese eingebracht wird, um eine Verlegung des kanülierten Gefäßes zu vermeiden. Das Nachblutungsrisiko im Vergleich zu einem zentralen Zugang ist

vermindert, jedoch herrschen auch hier ein retrograder Fluss und niedrige Flussraten. Der venöse Abfluss kann zentral über das rechte Vorhofohr oder peripher über die Vena femoralis bzw. Vena jugularis erfolgen (Michels et al. 2018; Radakovic et al. 2020). In der Entwicklung der Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme wurden auch solche mit weiteren Kanülen bzw. mit doppellumigen Kanülen entworfen. Diese Systeme werden entsprechend ihrer Kanülenausstattung mit „VV-V“, „VV-A“ oder „V-AV“ bezeichnet. Hierbei steht der Buchstabe „V“ für eine venöse Kanüle bzw. ein venöses Lumen und der Buchstabe „A“ für eine arterielle Kanüle bzw. ein arterielles Lumen (Broman et al. 2019). Im Rahmen dieser Arbeit wird auf diese Systeme nicht weiter eingegangen.

1.3 Unterschiedliche Kanülen und Kanülierungstechniken für ECLS-Systeme

Hinsichtlich der verwendeten Kanülen muss zwischen einer Entnahme- und einer Rückführungskanüle unterschieden werden. Eine venöse Entnahmekanüle ist lang und hat bei einem Erwachsenen üblicherweise einen Durchmesser von 21 bis 29 French (1 French ≈ 0,33 mm). Zur Auswahl wird sich an der maximal erreichbaren Flussrate orientiert, die ca. 60 ml/kg Körpergewicht/min betragen soll. Die rückführende (arterielle) Kanüle ist kürzer und hat einen Durchmesser von 15 bis 19 French (Müller et al. 2013).

Zur Vermeidung einer distalen Ischämie des kanülierten Beins kann zusätzlich eine kleinere Kanüle (6 French) nach distal punktiert werden. Dadurch wird das Bein selektiv perfundiert. So soll vermieden werden, dass es distal der Punktionsstelle zu Perfusionsstörungen des Beins kommt (Pilarczyk et al. 2013).

1.4 Probleme und Komplikationen der ECLS-Systeme: Regionale und kardiale Minderperfusion, fehlende kardiale Erholung

Die ECLS-assoziierten Komplikationen können technischer oder medizinischer Ursache sein. Die technischen Probleme entstehen vor allem durch die große Fremdoberfläche, durch die Kräfte, die auf das Blut wirken, durch den entgegen der physiologischen Flussrichtung gerichteten Blutfluss sowie durch Ausfälle oder Komplikationen der einzelnen ECLS-Bestandteile (Lunz et al. 2014; Radakovic et al. 2020).

Zu den medizinischen Problemen zählen u. a. eine ausbleibende kardiale Erholung, regionale Minderperfusion bzw. Hypoxie, Blutungen, Infektionen, kardiale Thromben mit folgenden Embolien sowie Ischämien der Extremitäten (Lunz et al. 2014).

Die wesentlichen Voraussetzungen für eine kardiale Erholung sind eine ausreichende Versorgung des Myokards mit oxygeniertem Blut und eine Entlastung des linken Ventrikels. Ein ideales ECLS-System führt zu einer bedarfsgerechten Versorgung des Herzens und aller anderen Endorgane mit ausreichend oxygeniertem Blut.

1.4.1 Blutversorgung des Myokards

Bei den derzeit verfügbaren Kanülierungstechniken liegen jedoch, je nach Kanülierungsstelle, verschiedene Organsysteme mehr oder weniger weit entfernt vom Kanülenausgang. So ist z. B. bei peripherer Kanülierung das Koronarstromgebiet so weit von der ECLS-Kanüle entfernt, dass die Koronararterien in der Regel von herzeigen ausgeworfenem Blut versorgt werden. Bei peripherer Kanülierung entstehen konkurrierende Blutflüsse zwischen dem Auswurf des ECLS-Systems und dem residuellen linksventrikulären Auswurf. Es entsteht eine Wasserscheide. Gut oxygeniertes Blut des ECLS-Systems, welches retrograd in der Aorta fließt, trifft auf schlecht oxygeniertes Blut, welches vom Herzen ausgeworfen wird. Die Herzauswurfleistung kann in geringem Maß residuell bestehend sein oder durch beginnende, geringgradige kardiale Erholung im Verlauf entstehen. Das vom Herzen ausgeworfene Blut ist meist schlecht oxygeniert, da die Oxygenierungsfähigkeit der Lunge bei schwerkranken Patienten beispielsweise durch ein Lungenödem oder eine Lungenentzündung meistens länger anhaltend vermindert ist. Die Wasserscheide kann auf verschiedener Höhe der Aorta, je nach Flussraten des ECLS-Systems, Auswurfleistung des Herzens und Oxygenierungsfähigkeit der Lunge entstehen. Es kommt meist zu einem Sauerstoffmangel der oberen Körperhälfte, weshalb auch die Koronararterien häufig betroffen sind. Die koronare Minderperfusion bzw. Hypoxie schränkt die kardiale Erholung stark ein. Insgesamt ist die globale Versorgung des Körpers mit ausreichend oxygeniertem Blut bei konventionellen ECLS-Systemen nicht gewährleistet. Es kommt vielmehr zu regionalen Minderperfusionszonen, welche die Erholung negativ beeinflussen (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2020; Radakovic et al. 2020). Abbildung 4 stellt das Wasserscheidenphänomen schematisch dar. In diesem Beispiel entsteht die Wasserscheide im Bereich der Kopf-Hals-Arm-Gefäße.

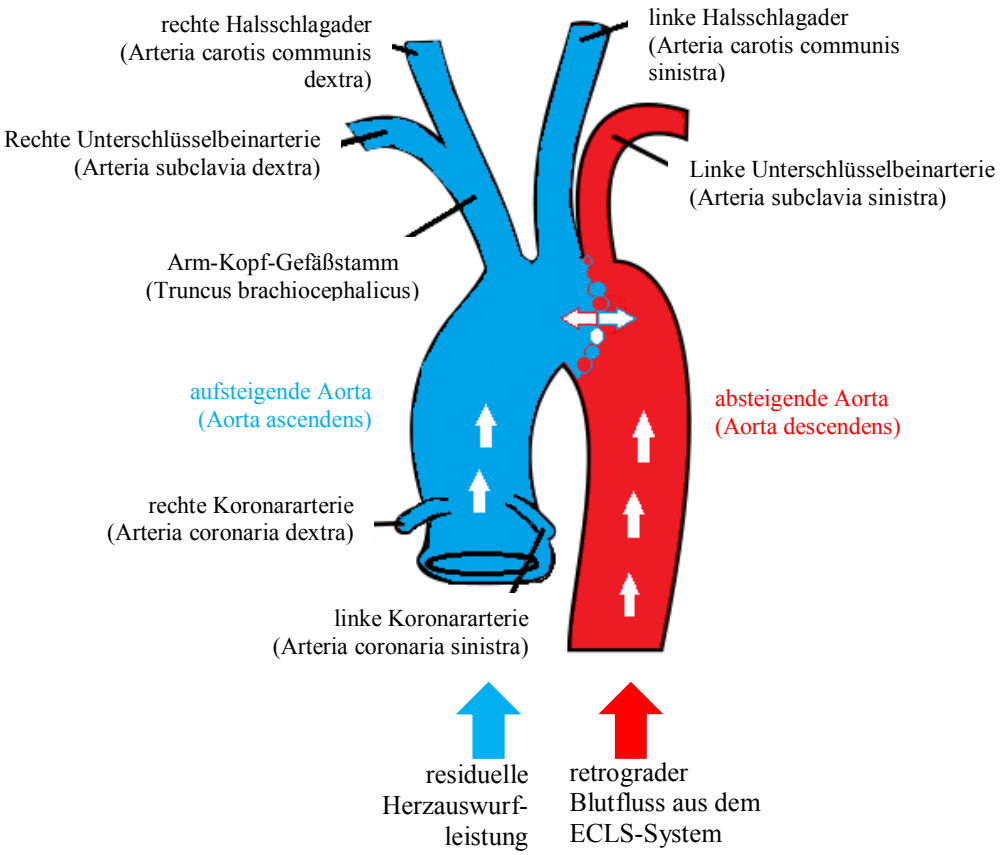

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Wasserscheidenphänomens im Aortenbogen, modifiziert nach (Haas et al. 2022)

ECLS-System = Extracorporeal-Life-Support-System (extrakorporales Kreislaufunterstützungssystem)

Im Bereich der Wasserscheide treffen oxygeniertes und schlecht oxygeniertes Blut aufeinander. Proximal der Wasserscheide gelegene Organe werden auf Grund der Hypoxie unzureichend mit Sauerstoff versorgt.

Die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels ist im Falle des Wasserscheidenphänomens nicht ausreichend. Es kommt zu einer lokalen Stoffwechselstörung mit Laktatazidose und zu einem Kontraktilitätsverlust infolge einer gestörten Calciumfreisetzung aus der Zellmembran der Muskelzelle bzw. dem sarkoplasmatischen Retikulum, insgesamt zu einem Funktionsverlust der kleinsten kontraktilen Einheit des Muskels (Piper 2012; Haas et al. 2022).

1.4.2 Kardiale Entlastung

Neben der kardialen Hypoxie besteht zudem bei jeder Form der arteriellen Kanülierung ein erhöhter Druck in der herznahen Aorta, der die kardiale Erholung einschränkt, da er zu einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung und damit zu einer verminderten Koronarperfusion führt. Bei einem gesunden Herzen können vorübergehende Druck- und Volumenschwankungen durch den Frank-Starling-Mechanismus (Anpassung der ausgeworfenen Blutmenge pro Herzschlag an die Volumenbelastung der Herzkammer)

ausgeglichen werden. Bei einem kranken Herzmuskel ist dieser Ausgleich jedoch nicht möglich. In Abhängigkeit von der ECLS-Flussrate steigt das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV), das Schlagvolumen der einzelnen Herzaktion vermindert sich und der linksventrikuläre endsystolische und letztlich der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) steigen an (Radakovic et al. 2020). Abbildung 5 stellt diese Problematik im Sinne eines Druck-Volumen-Diagramms dar.

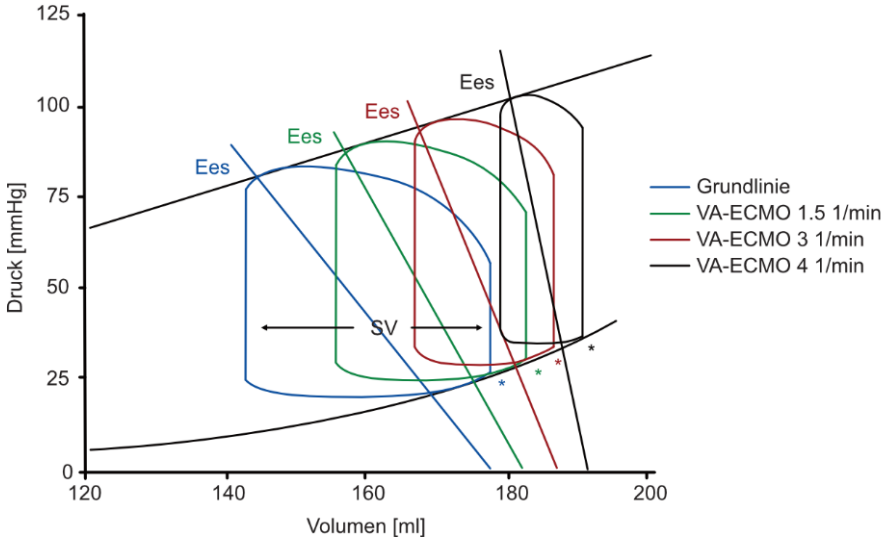

Abbildung 5: Druck-Volumen-Diagramm des linken Ventrikels unter Einsatz eines veno-arteriellen-extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystems (Extracorporeal-Life-Support (ECLS)-Systems) in Abhängigkeit von der Flussrate des ELCS-Systems, modifiziert nach (Radakovic et al. 2020)

SV = Schlagvolumen, Ees (endsystolische Elastanz) = endsystolischer Druck/SV, * = Enddiastole, VA-ECMO = veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung (Flussrate in l/min)

Durch das erhöhte LVEDV des nicht entlasteten linken Ventrikels steigt die myokardiale Wandspannung und in der Folge ist die myokardiale Perfusion über die Herzkranzgefäße vermindert. Die reduzierte koronare Mikrozirkulation führt zu einer fortbestehenden Myokardischämie und behindert die myokardiale Erholung (Habicher et al. 2018).

Damit Blut ausgeworfen werden kann, muss der Druck in der herznahen Aorta überwunden werden. Dies ist für ein schwer krankes Herz nicht bzw. kaum möglich und es kommt zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels (Vorwärtsversagen). Das Blut „steht“ im linken Ventrikel (intrakardiale Stase) und es können intrakardiale Thromben entstehen, welche zu thromboembolischen Ereignissen zerebral, renal oder mesenterial (Schlaganfall, Niereninfarkt oder Darminfarkt) führen können (Radakovic et al. 2020; Lunz et al. 2014). Darüber hinaus kommt es zu einem Rückstau des Blutes in die Lunge mit folgendem Lungenödem und in die Peripherie mit beispielsweise folgenden Beinödemen (Rückwärtsversagen) (Radakovic et al. 2020).

1.5 Neuartiges Kanülierungssystem

Aus den genannten Problemen konventioneller ECLS-Kanülierungsformen ergibt sich die Notwendigkeit zur Optimierung. Das im Rahmen dieser Arbeit behandelte neuartige doppellumige Kanülierungssystem soll die Problematik des retrograden Blutflusses, der verminderten Koronarperfusion, der Volumenbelastung des linken Ventrikels und der dadurch fehlenden kardialen Erholung lösen, indem ein antegrader Blutfluss und eine linksventrikuläre Entlastung gesichert werden sollen. Abbildung 6 zeigt schematisch den physiologischen Blutfluss aus dem linken Ventrikel in den großen Körperkreislauf. In der Abbildung 7 ist die Funktionsweise der neuartigen Kanülierungsform zum Vergleich schematisch abgebildet.

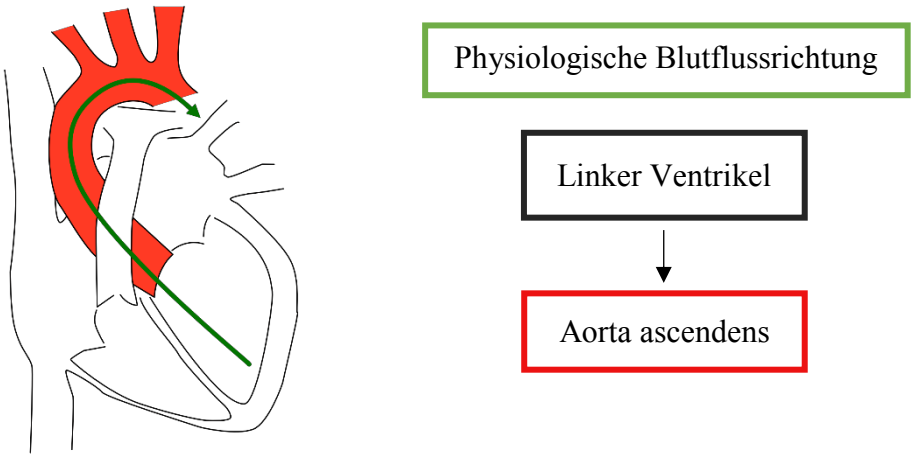

Abbildung 6: Physiologischer Blutfluss aus dem linken Ventrikel in den Körperkreislauf, eigenes Schema
Der linke Ventrikel wirft das Blut antegrad in die Aorta ascendens aus.

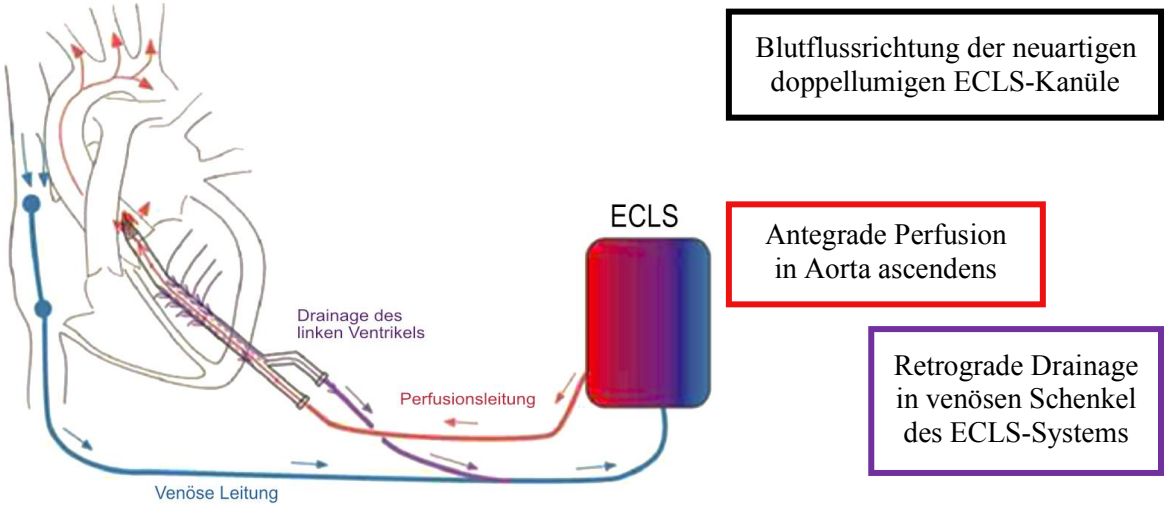

Abbildung 7: Blutflussrichtung der neuartigen doppellumigen Kanüle des extrakorporalen Kreislauf-unterstützungssystems (Grieshaber et al. 2019)
Antegrade Perfusion in die Aorta ascendens über das Perfusionslumen, retrograde Drainage in das extrakorporale Kreislaufunterstützungssystem (Extracorporeal-Life-Support (ECLS)-System) über das Drainagelumen.

Hierfür soll eine Kanüle über die Herzspitze in den linken Ventrikel eingebracht und mit der Kanülenspitze im Aortenbulbus platziert werden. Dieser operative Zugangsweg ist im Rahmen der transapikalen Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) bekannt (Grieshaber 2018).

2 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, das Konzept einer neuartigen doppellumigen Kanülierungsform, welche die oben genannten Probleme der konventionellen ECLS-Systeme minimiert, weiterzuentwickeln. Hierbei ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie ist die Kanülenskizze anzupassen, damit die Kanüle für ein durchschnittliches menschliches Herz geeignet ist und welche Kanülengrößen sollte es geben, damit ein Großteil der Menschheit mit einer solchen Kanüle versorgt werden kann?
2. Welche Flussraten werden in silico und in vitro im Perfusions- und im Drainagelumen generiert? Sind die Flussraten ausreichend, um eine adäquate Perfusion und Drainage in vivo zu gewährleisten?
3. Welche Limitationen des geplanten Kanülierungskonzeptes gibt es?
4. Welche anatomischen Unterschiede gibt es zwischen dem Herz vom Schwein und dem Herz vom Menschen? Wie müsste die doppellumige Kanüle für einen Großtierversuch am Schwein angepasst werden?
5. Welche Aspekte der Datenerhebung und Auswertung sind kritisch zu betrachten?
6. Welche Perspektiven gibt es im Rahmen des weiteren Projektes bzw. der Kanülenentwicklung?

3 Material und Methoden

3.1 Erarbeitung der Anforderungen an das neuartige Kanülierungssystem

Im Rahmen des Forschungsprojektes „Entwicklung und Evaluation eines neuartigen transapikalen Kanülierungskonzepts zur optimierten physiologischen Perfusion und kardialen Erholung bei extrakorporaler Zirkulation“ der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH (UKGM),

Standort Gießen, wurden unter der Leitung von Priv.- Doz. Dr. med. Philippe Grieshaber, gefördert durch das Dr. Rusche-Forschungsprojekt 2019, Anforderungen an ein neuartiges Kanülierungskonzept für ein extrakorporales Kreislaufunterstützungsverfahren gestellt. Hierfür wurden zum einen Erfahrungswerte aus Vorarbeiten genutzt, welche im Rahmen des Projektes „Exploration of the mixing phenomena during interaction of internal and external circulations“ („EMPACs“-Projekt) entstanden sind. Zum anderen wurde die Erfahrung von Herrn Dipl.-Ing. Markus Bongert, eine Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund, hinzugezogen. Diese Kooperation ermöglichte es, auf eine langjährige Erfahrung im Bereich der Simulation von Flüssigkeitsströmungen in biologischen Systemen (Computational Fluid Dynamics-Analysen, CFD-Analysen) zurückzugreifen. Zur Konzeption dieses neuen ECLS-Systems wurden mehrere Anforderungen und Erwartungen definiert. Ziel dieser neuartigen Kanüle ist, dass die extrakorporale Zirkulation optimiert wird.

Die Anforderungen an die Anwendbarkeit des neuartigen Kanülierungskonzepts umfassen eine rasche Implantation der Kanüle und dadurch einen raschen Beginn des ECLS-Systems in Notfallsituationen. Hierfür wird eine perkutane transapikale Kanülierung angestrebt. Dies bietet die Möglichkeit, dass die Im- und Explantation des neuartigen ECLS-Systems in Notfallsituationen auf der Intensivstation oder im Herzkatheterlabor, d. h. unabhängig von der Verfügbarkeit eines Operationssaals, erfolgen kann. Eine anschließende Lagekontrolle der Kanüle soll mittels Ultraschall erfolgen, d. h. ohne Einsatz von Röntgenstrahlen. Nach erfolgreicher Implantation bleibt der Patient mit diesem Kanülierungskonzept transportfähig, da eine sichere Fixierung der Kanüle durch ein Verschlusssystem gegeben sein soll (Grieshaber 2018; Grieshaber et al. 2019).

Die Anforderungen an die hämodynamischen Eigenschaften dieses neuartigen ECLS-Systems wurden zum einen durch einen antegraden Blutfluss definiert, welcher durch eine transapikale Kanülierung gewährleistet werden kann. Durch dieses Konzept wird eine adäquate Perfusion des gesamten Organismus gewährleistet. Zum anderen wurde eine Volumenentlastung des linken Ventrikels als Anforderung an die hämodynamischen Eigenschaften definiert. Über die transapikale Kanülierung und die intraventrikuläre Lage der Kanüle kann über eine zusätzliche Kanülenleitung Blut, welches im linken Ventrikel steht, drainiert und der venösen Leitung des ECLS-Systems zugeführt werden. So kann der transpulmonale Blutfluss aufrechterhalten werden, ohne dass der Körperkreislauf

durch unzureichend oxygeniertes Blut belastet wird. Denn dieses unzureichend oxygenierte Blut stellt das im linken Ventrikel stehende Blut dar und wird demnach drainiert, außerhalb des Körpers durch das ECLS-System decarboxyliert, oxygeniert und erst dann dem Körper wieder zugeführt (Grieshaber et al. 2019).

Die Anforderungen an das neuartige Kanülierungskonzept werden in Abbildung 8 zusammenfassend dargestellt.

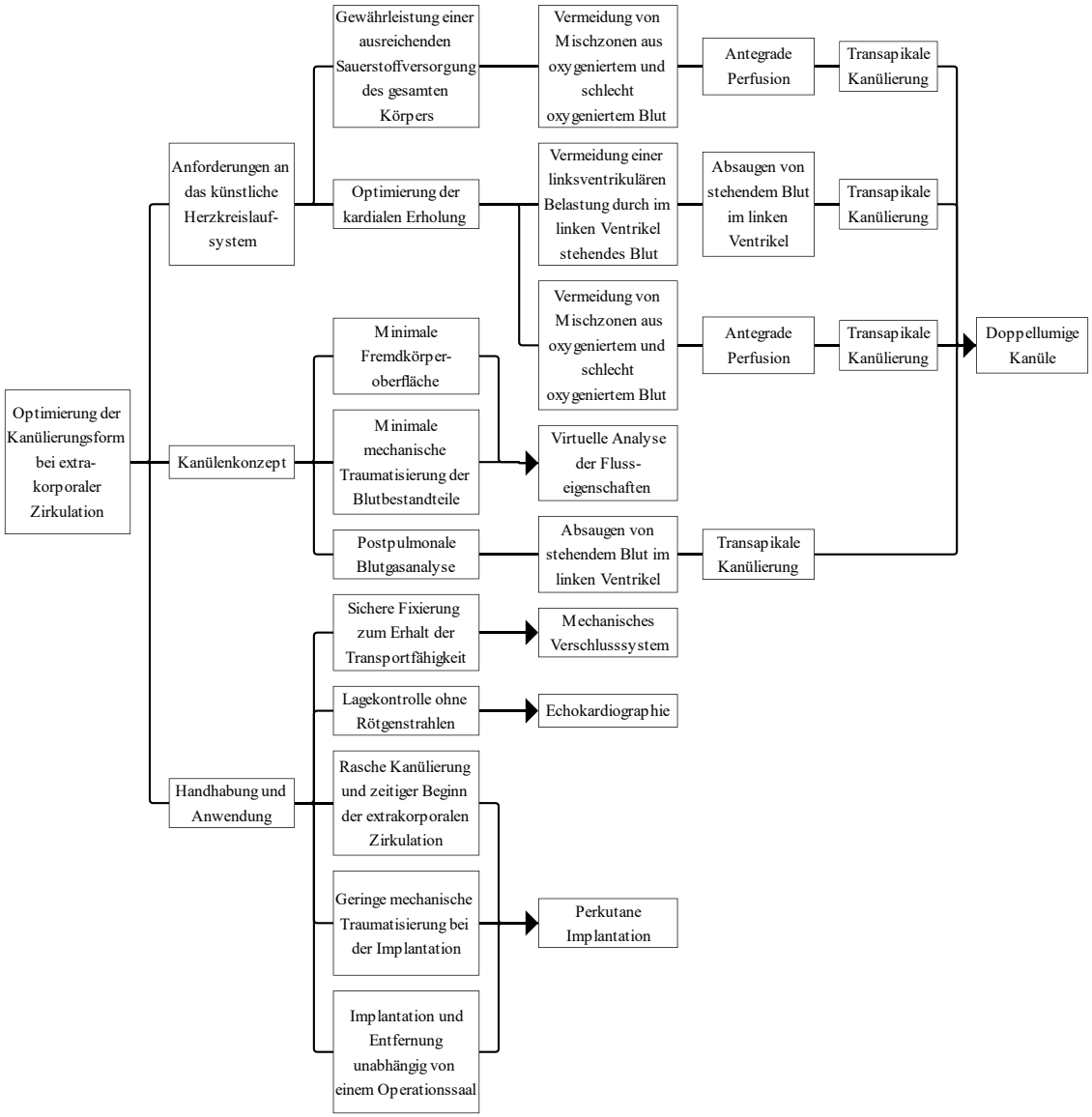

Abbildung 8: Anforderungen an das neuartige Kanülierungskonzept, eigene Darstellung

Es wurden Lösungsvorschläge aller Beteiligten herangezogen, um in einer Konsensuskonferenz eine Umsetzung des Projektes zu planen. Aus diesen Überlegungen heraus wurde ein grundsätzliches Kanülendesign beschlossen, welches in den Folgeschritten weiter dimensioniert und konkretisiert wurde. Das vorläufige Design im

Sinne einer Skizze des Prototypen ist in Abbildung 9 dargestellt. Hier sieht man eine Kanüle, welche aus zwei Lumina besteht. Das arterielle Lumen zieht bis zur Kanülenspitze und soll die Perfusion gewährleisten. An der Kanülenspitze soll eine korbförmige Konfiguration eine möglichst lineare Strömung erzeugen. Das arterielle Lumen ist bis 4 cm unterhalb der Kanülenspitze von einem Entlastungslumen ummantelt, welches über mehrere zirkulär angeordnete Seitlöcher Blut aus dem linken Ventrikel drainieren kann (Grieshaber et al. 2019).

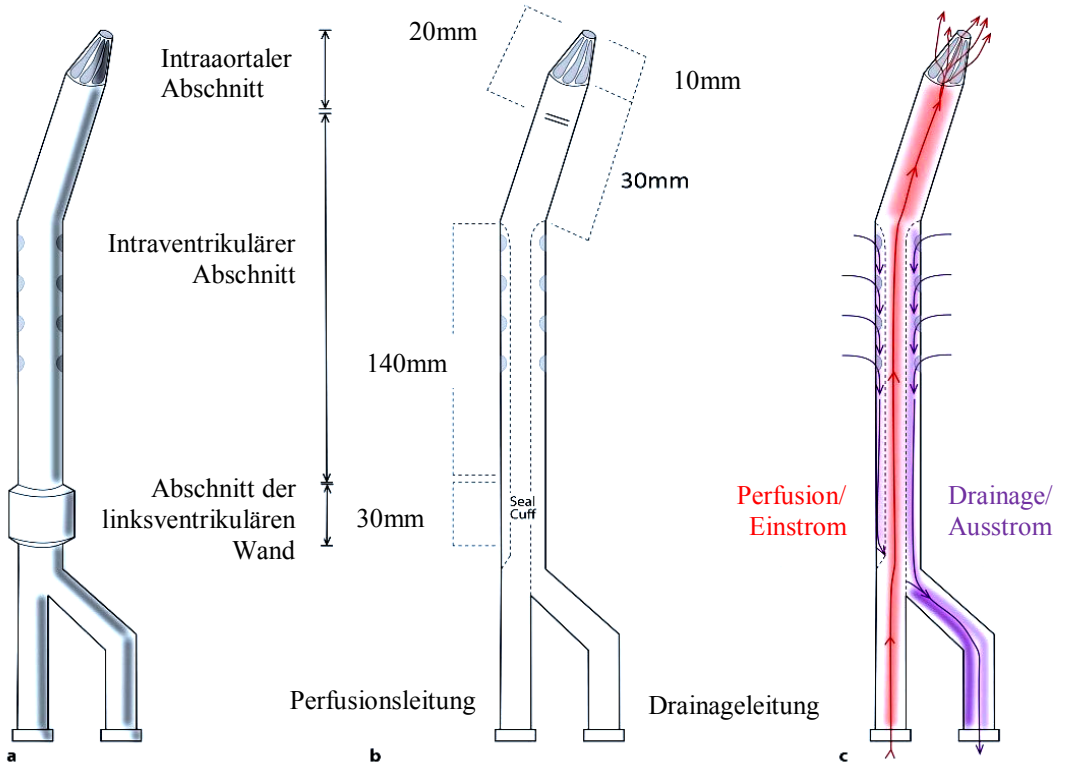

Abbildung 9: Designkonzept der transapikalen Doppellumenkanüle, nicht maßstabsgetreu (Grieshaber et al. 2019)

a: Außenansicht, b: Abmessungen und innere Lumenführung, c: Blutstrom durch die Kanüle

Mein Eigenanteil beim Entwurf des Kanülendesigns bestand in der Teilnahme an den Diskussionen der Projektgruppe mit Dr. Grieshaber, Dr. Roth und Herrn Bongert, wobei die Grundidee eines leicht gebogenen, transapikal zu implantierenden Kanülendesigns von Herrn Grieshaber ausging.

Das Forschungsvorhaben wurde der Ethikkommission des Fachbereichs 11 zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegt und ohne Einwände genehmigt (AZ 96/19 vom 05.06.2019). Für die Analyse der porcinen Herzdimensionen wurden Schlachtabfälle von der Metzgerei Manz (MANZ – DIE METZGEREI OHG, Hüttenberg, Filiale

Bleichstraße, Gießen) erworben und verwendet, so dass hierfür kein Tierversuchsantrag bzw. keine Anzeige über die Tötung von Tieren zu wissenschaftlichen Zwecken erforderlich war.

3.2 Erhebung von Patientendaten

Um zu ermöglichen, dass eine geeignete Größe der neuartigen Kanüle möglichst anhand morphometrischer Patientendaten gewählt werden kann, wurden im ersten Schritt exemplarische Dimensionen menschlicher Herzen vermessen. Hierfür wurden Computertomographie (CT)-Datensätze des Herzens genutzt. Die Computertomographien wurden zufällig aus vorbestehenden Herz-CT-Untersuchungen ausgewählt, welche an dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg (Standort Gießen) als Vorbereitung für eine TAVI angefertigt wurden.

Zur Vermessung der Parameter wurde die Software „3mensio™“ des Unternehmens „Pie Medical Imaging BV“, Maastricht (Niederlande) verwendet.

Zur reproduzierbaren Auswertung wurde eine Standardschnittebene in den CT-Datensätzen definiert (s. Abbildung 10). Ziel war es, die anatomische Herzachse in diese Ebene zu projizieren. Die anatomische Herzachse verläuft im menschlichen Körper von rechts oben hinten nach links unten vorne. Die Frontalebene wurde entsprechend um die Horizontalachse gedreht. Anschließend wurde die Sagittalebene entsprechend um die Longitudinalachse gedreht. In der Standardschnittebene stellte sich der linke Ventrikel in seinem vollständigen Ausmaß dar. Außerdem bildete sie den linken Vorhof, angeschnitten die Lungenvenen, die Mitralklappe, die Aortenklappe, den

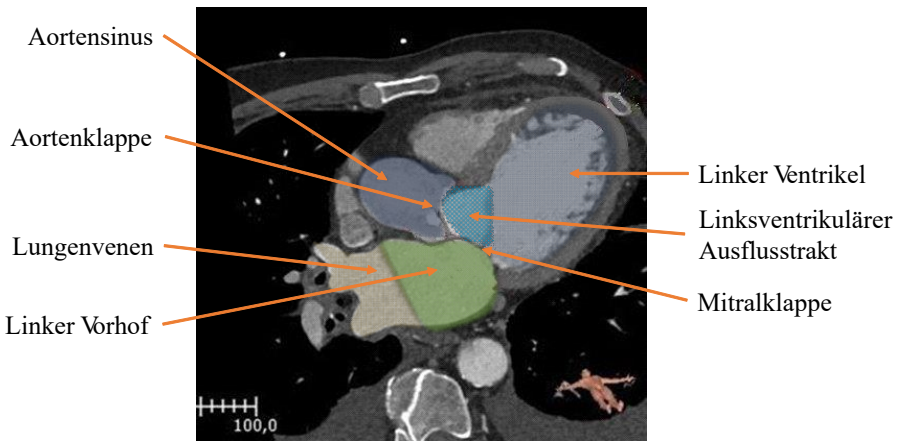

Abbildung 10: Reproduzierbare Standardebene in den CT-Datensätzen mit den enthaltenen anatomischen Strukturen, eigene Darstellung

linksventrikulären Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract, LVOT) und den Aortensinus ab.

Insgesamt wurden 31 Parameter (Distanzen, Flächen und Winkel) für jeden Probanden bestimmt. Teilweise wurde eine anatomische Dimension in zwei verschiedenen Phasen der Herzaktion, in der enddiastolischen Phase und in der endsystolischen Phase bestimmt. „Enddiastolisch“ definiert sich über die maximale Entspannung des Herzens und eine entsprechende Füllung des Ventrikels mit Blut. „Endsystolisch“ stellt die Herzaktion nach maximaler Kontraktion des Herzmuskels und maximalem Blutauswurf dar. Die Parameter 1 bis 15 wurden in der enddiastolischen Herzaktion ausgemessen. Die Parameter 16 bis 31 wurden in der endsystolischen Herzaktion gemessen. Parameter 8, 14 und 15 wurden nur in der enddiastolischen Herzaktion bestimmt. Parameter 27 bis 30 wurden nur in der endsystolischen Herzaktion bestimmt.

In der Standardebene wurden zunächst die anatomischen Parameter (Parameter 1 bis 8, Parameter 16 bis 22 und Parameter 27 bis 30) ausgemessen. Anschließend konnte eine fiktive ECLS-Kanüle in diese Ebene eingezeichnet werden. Die Kanülenparameter wurden als Parameter 11 bis 13 und Parameter 25 bis 31 ausgemessen.

Die Kanülenparameter orientieren sich an den anatomischen Dimensionen. Der erste Abschnitt der Kanüle, welcher von der Herzspitze bis zur Kanülenbiegung geht (Kanülenabschnitt 1), wurde ausgehend von der intraventrikulären Herzspitze mittig in Richtung Mitralklappenebene eingezeichnet. Die Biegung der Kanüle und damit das Ende von Kanülenabschnitt 1 liegt optimal in einer gedachten Linie zur Mitte der Aortenklappenebene. Das Minimum und das Maximum des Kanülenabschnitts 1 ist durch die Breite der Aortenklappenebene definiert. Der zweite Abschnitt der Kanüle, welcher von der Kanülenbiegung bis zur Kanülenspitze geht (Kanülenabschnitt 2), wurde ausgehend von der Kanülenbiegung in Richtung Aortensinus eingezeichnet. Die Kanülenspitze kommt im Aortensinus zu liegen. Das Minimum und das Maximum des Kanülenabschnitts 2 sind durch die Größe des Aortensinus definiert. Im Anschluss an die Messungen in der Standardebene wurde die Schnittebene um 90 ° gedreht, sodass die Standardebene orthogonal angeschnitten wird. In dieser orthogonalen Ebene wurden die weiteren anatomischen Parameter (Parameter 9, 10, 23 und 24) ausgemessen. Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen die anatomischen Parameter und die Kanülenparameter in der Standardebene und in der orthogonalen Ebene in der enddiastolischen Herzaktion.

Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen die Ausmessungen in der endsystolischen Herzaktion.

Längendistanzen wurden in der Einheit „mm“, Flächen in der Einheit „mm^2“ und Winkel in der Einheit Bogengrad „°“ ausgemessen.

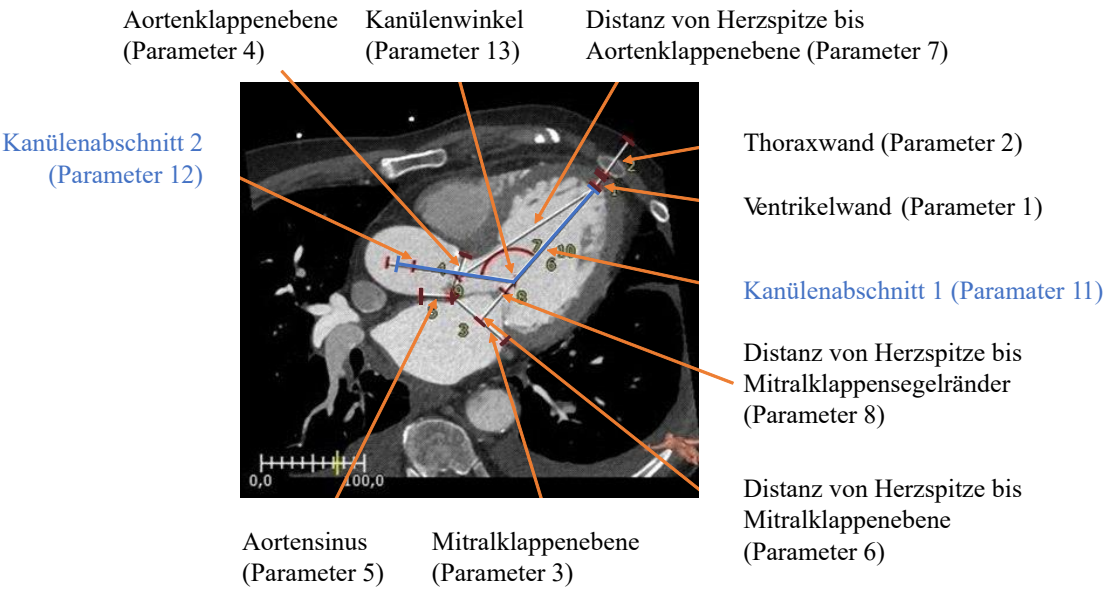

Abbildung 11: Anatomische Dimensionen und fiktive Kanüle des extrakorporalen Kreislauf-unterstützungssystems in der Herz-CT-Standardebene in der enddiastolischen Herzaktion, eigene Darstellung
blau = eingezeichnete Kanüle, weiß = ausgemessene Distanzen, orange = Zuordnungspfeile

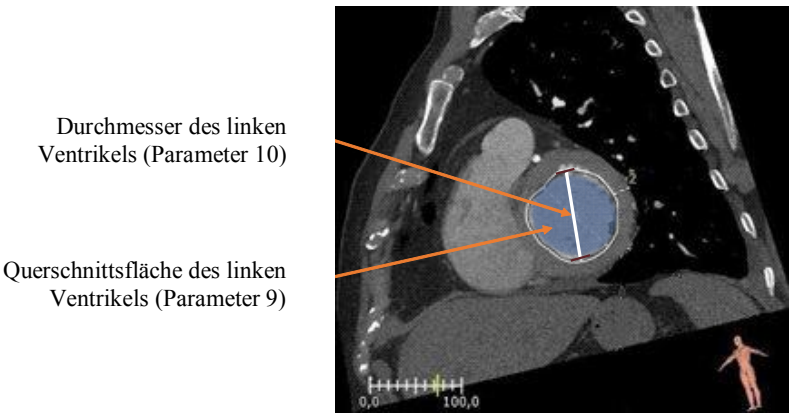

Abbildung 12: Anatomische Dimensionen in der orthogonalen Ebene zur Herz-CT-Standardebene in der enddiastolischen Herzaktion, eigene Darstellung
blau = Querschnittsfläche des linken Ventrikels, weiß = ausgemessener Durchmesser des linken Ventrikels, orange = Zuordnungspfeile

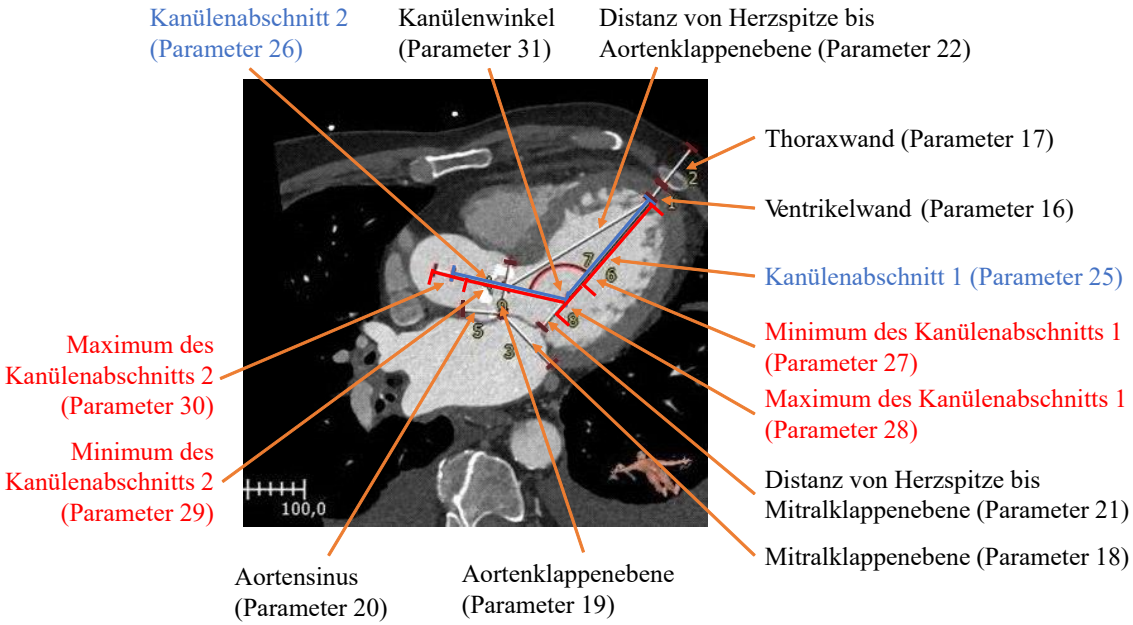

Abbildung 13: Anatomische Dimensionen und fiktive extrakorporale Kreislaufunterstützungs-system-Kanüle in der Standardebene in der endsystolischen Herzaktion, eigene Darstellung
blau = eingezeichnete Kanüle, weiß = ausgemessene Distanzen, rot = Minimum/Maximum der Kanülenabschnitte 1 und 2, orange = Zuordnungspfeile

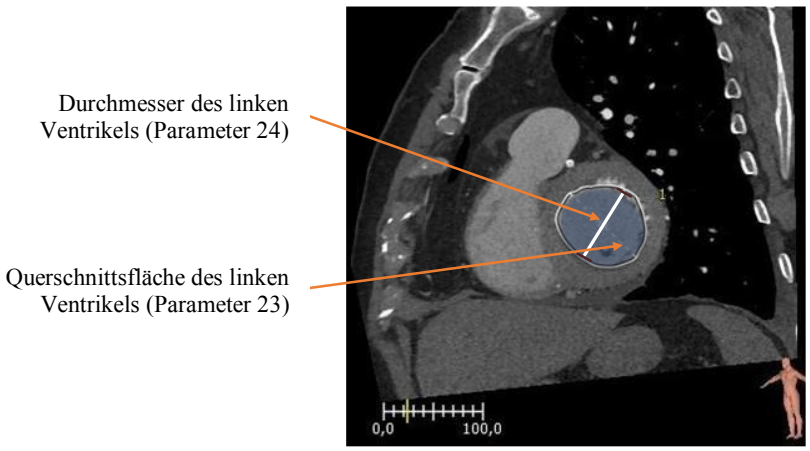

Abbildung 14: Anatomische Dimensionen in der orthogonalen Ebene zur Standardebene in der endsystolischen Herzaktion, eigene Darstellung
blau = Querschnittsfläche des linken Ventrikels, weiß = ausgemessener Durchmesser des linken Ventrikels, orange = Zuordnungspfeile

Als Richtlinie für die praktische Anwendung wurden in den CT-Bildern zwei Punktionsrichtungen ausgemessen. Zum einen wurde in der Frontalebene der Winkel zwischen der Längsachse der Patienten und der optimalen Punktionsrichtung ausgemessen. Die Punktionsrichtung geht von der Herzspitze aus in Richtung Aortenklappe. Dieser Winkel wird als Punktionswinkel 1 bezeichnet und wurde als Parameter 14 in der Frontalebene ausgemessen. Zum anderen wurde in der

Transversalebene der Winkel zwischen der Anterior−Posterior−Achse des Patienten und der optimalen Punktionsrichtung ausgemessen. Die Punktionsrichtung geht von der Herzspitze aus in Richtung der Mitralklappenebene. Dieser Winkel wird als Punktionswinkel 2 bezeichnet und wurde als Parameter 15 in der Transversalebene ausgemessen. Beispielhafte Messungen sind in Abbildung 15 und Abbildung 16 dargestellt.

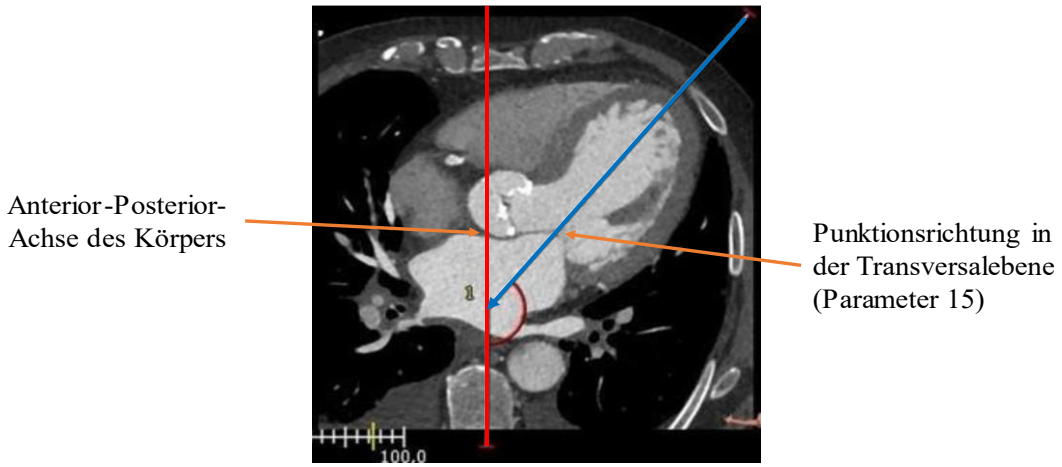

Abbildung 15: Punktionsrichtung in der Transversalebene, eigene Darstellung
rot = Körperachse, blau = Punktionsrichtung, orange = Zuordnungspfeile

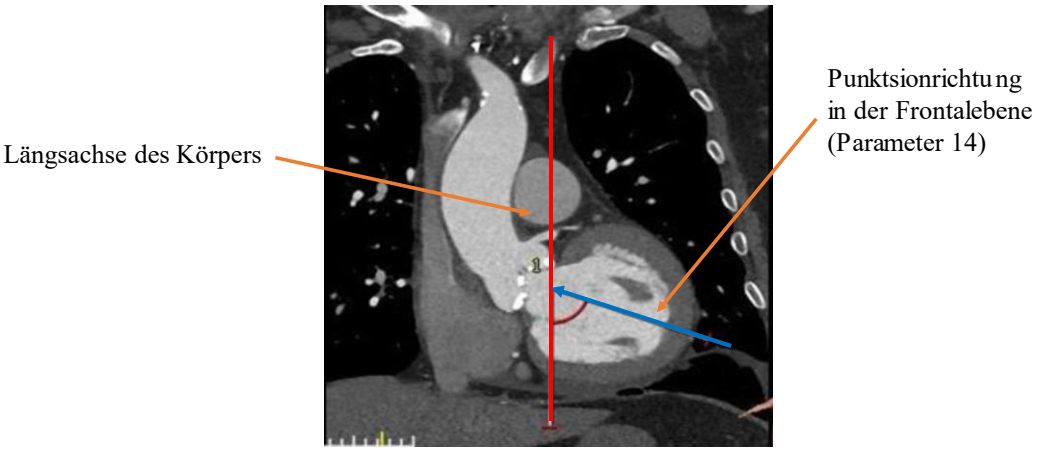

Abbildung 16: Punktionsrichtung in der Frontalebene, eigene Darstellung
rot = Körperachse, blau = Punktionsrichtung, orange = Zuordnungspfeile

Aus den gemessenen Parametern wurden folgende Parameter berechnet:

- Distanz von der Herzspitze (extraventrikulär) bis zur Kanülenbiegung (enddiastolisch) = Parameter 1 + Parameter 11
- Distanz von der Herzspitze (extraventrikulär) bis zur Kanülenbiegung (endsystolisch) = Parameter 16 + Parameter 25
- Distanz von der Thoraxoberfläche bis zur Kanülenbiegung (enddiastolisch) = Parameter 1 + Parameter 11 + Parameter 2

- Distanz von der Thoraxoberfläche bis zur Kanülenbiegung (endsystolisch):
  = Parameter 16 + Parameter 25 + Parameter 17
- Differenz zwischen dem Maximum und dem Optimum des Kanülenabschnitts 1
  = Parameter 28 – Parameter 25
- Spannweite des Kanülenabschnitts 1 (endsystolisch)
  = Parameter 28 – Parameter 27
- Verhältnis des Kanülenabschnitts 1 und der Länge des linken Ventrikels
  $= \frac{\text{Parameter 25}}{\text{Parameter 21}}$ (endsystolisch)

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 1 sich entsprechende Parameter sortiert nach den zwei Herzaktionen aufgeführt.

Tabelle 1: Vergleich der erhobenen Parameter in den beiden Herzaktionen

	Enddiastolisch	Endsystolisch
Wanddicke des linken Ventrikels an der Herzspitze	Parameter 1	Parameter 16
Distanz Thoraxoberfläche - Herzspitze (extraventrikulär)	Parameter 2	Parameter 17
Durchmesser der Mitralklappenebene	Parameter 3	Parameter 18
Durchmesser des basalen Aortenklappenrings	Parameter 4	Parameter 19
Höhe des Aortensinus	Parameter 5	Parameter 20
Distanz Herzspitze (intraventrikulär) - Mitralklappenebene	Parameter 6	Parameter 21
Distanz Herzspitze (intraventrikulär) - Aortenklappenebene	Parameter 7	Parameter 22
Distanz Herzspitze (intraventrikulär) - Mitralklappensegelränder	Parameter 8	
Fläche linker Ventrikel, orthogonal zur Längsachse des Herzens auf Höhe der Papillarmuskelspitzen	Parameter 9	Parameter 23
Durchmesser linker Ventrikel, orthogonal zur Längsachse des Herzens auf Höhe der Papillarmuskelspitzen	Parameter 10	Parameter 24
Kanülenabschnitt 1: Distanz Herzspitze (intraventrikulär)-Biegung	Parameter 11	Parameter 25
Kanülenabschnitt 2: Distanz Biegung-Kanülenspitze	Parameter 12	Parameter 26
Minimum Kanülenabschnitt 1		Parameter 27
Maximum Kanülenabschnitt 1		Parameter 28
Minimum Kanülenabschnitt 2		Parameter 29
Maximum Kanülenabschnitt 2		Parameter 30
Kanülenwinkel	Parameter 13	Parameter 31
Winkel zwischen Patientenlängsachse und Punktionsrichtung in der Frontalebene	Parameter 14	
Winkel zwischen Anterior-Posterior-Achse des Patienten und Punktionsrichtung in Transversalebene	Parameter 15	

Die Messungen in den CT-Bildern dienten zum einen zur Optimierung des Kanülenkonzepts. Zum anderen konnte die Größeneinteilung der Kanülen definiert werden. Ziel hierbei ist, möglichst viele Patienten mit einer Kanüle zu versorgen und dennoch dem individuellen Patienten eine passende Größe anbieten zu können.

Für das äußerliche Kanülendesign wurde vor allem der Kanülenabschnitt 1 (Distanz von der Herzspitze bis zur Kanülenbiegung), der Kanülenabschnitt 2 (Distanz von der Kanülenbiegung bis zur Kanülenspitze) sowie der Winkel zwischen diesen beiden Abschnitten als veränderbare Größen untersucht, und das Kanülenkonzept wurde entsprechend zu einem weiterentwickelten Kanülendesign definiert.

Weiterhin wurde untersucht, ob ein Patient äußerlich sicht- bzw. messbare Größen und Parameter bietet, um Rückschlüsse auf die Herzgröße und damit auf die individuell benötigte Kanülengröße ziehen zu können.

Um die erhobenen Messwerte (Herzgröße/Kanülengröße) weiter auswerten zu können, wurden verschiedene morphometrische Daten von den ausgewählten Probanden aus der Patientenakte des Dokumentationsprogramms „Meona“ des Universitätsklinikums Gießen zusammengetragen. Es wurden keine personenbezogenen Daten extrahiert, sodass die Auswertung der Daten anonymisiert erfolgte.

Für jeden Patienten wurde das in der Patientenakte eingetragene Geschlecht notiert. Zudem wurde das zum Zeitpunkt der CT-Untersuchung bestehende Lebensalter für jeden Probanden berechnet.

Es wurde die Körperoberfläche der Probanden berechnet. Für die Berechnung wurde die Mosteller-Formel genutzt:

$$Körperoberfläche\ [m^2] = \sqrt{(Körpergröße\ [cm]\ / Körpergewicht\ [kg]\ )/3600}$$

(Fancher et al. 2016).

Daher wurde die in der Patientenakte hinterlegte Körpergröße und das eingetragene Körpergewicht der Probanden notiert.

Es wurde aus der Patientenakte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) der Probanden, die vor der TAVI bestand, übernommen. Diese wurde im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes echokardiographisch ermittelt. Die Angabe erfolgt in Prozent.

Als weiterer Parameter wurden Informationen über die Mitralklappenfunktion aus der Patientenakte übernommen. Eine mögliche Mitralklappeninsuffizienz (MI) kann

echokardiographisch dargestellt werden. Daher wurden vorbestehende Echokardiographiebefunde hinsichtlich einer Mitralklappeninsuffizienz ausgewertet. Es wurde zwischen „keine MI“, „leichtgradige MI“, „mittelgradige MI“ und „schwergradige MI“ unterschieden. Zudem wurden Patienten, bei denen die Mitralklappe ersetzt wurde, notiert.

3.3 Virtuelle Kanülendarstellung, Prototyp und Kreislaufsimulation

In Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund, unter Leitung von Dipl. - Ing. Markus Bongert, wurde mittels der Software "SolidWorks" von Dassault Systems (Waltham, USA), einer Computer-aided design – Software (CAD-Software) das geplante Kanülendesign als dreidimensionaler virtueller Körper dargestellt (s. Abbildung 17 bis Abbildung 19). Diese Konstruktion der Kanüle wird als „solid“, englisch: Festkörper, bezeichnet. Ausgehend von diesem Solidvolumen, welches als positiv Vorlage dient, wurde als negativ Abdruck das Fluidvolumen generiert. In einem weiteren Schritt wurde dieses Fluidvolumen mit der Software „CFX“ der Firma „Ansys“ (Canonsburg, USA) vernetzt. Die 3D-Strömungssimulation wurde als Test auf Funktionalität daraufhin mit „CFX“ durchgeführt.

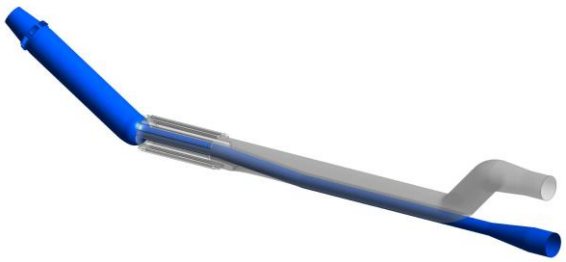

Abbildung 17: Darstellung der doppellumigen Kanüle in silico

Abbildung 18: Darstellung des Drainagelumens in silico

Abbildung 19: Darstellung des Perfusionslumens in silico

Nach einer ersten Darstellung des vorläufigen Kanülendesigns wurden an diesem Basisdesign noch kleine Details hinsichtlich der Lumendurchmesser, der Lumenlängen und hinsichtlich der Konnektorenbereiche angepasst. Das finale Kanülendesign wurde anschließend in Simulationen getestet. Die Flüssigkeitsströme der Kanüle wurden mit Hilfe von "SolidWorks" in silico getestet. Diese Testung simulierte einen In-vitro-Einsatz. Es wurden bestimmte Randbedingungen für diesen simulierten In-vitro-Einsatz definiert. Durch die Zuweisung von Randbedingungen soll das Kanülendesign möglichst den Bedingungen der realen Umgebung ausgesetzt sein.

Folgende Randbedingungen wurden definiert:

- Non-newtonsche Flüssigkeit
- Stationäre Simulation
- Opening-Randbedingung an Austritten
- Druck-Randbedingung am Eintritt
- Perfusionsdruck entspricht einer Flussrate von 5,0 l/min

Die in der Simulation angenommene Flüssigkeit ist eine nicht-newtonsche Flüssigkeit und soll die Fließeigenschaften von Blut darstellen. Blut als nicht-newtonsche Flüssigkeit hat die Eigenschaft, dass die Viskosität sich nicht linear darstellt (Aldi et al. 2016). Zur besseren Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit erfolgte eine stationäre Simulation.

An den Austrittsstellen (Drainage- und Perfusionslöchern) gelten Opening-Bedingungen als Randbedingung. Unter dieser Bedingung sind an allen Austrittsstellen beide Strömungsrichtungen (Ein- und Ausstrom) möglich.

Die Strömungsrandbedingungen am Eintritt werden durch den Druck definiert. Diese Randbedingung ist für die Simulation von Auslässen gut geeignet. Unter Annahme eines schweren linksventrikulären Versagens resultiert bei einem Perfusionsdruck von 180 mmHg eine diastolische Flussrate von 5,0 l/min. Der Gegendruck in der Aorta liegt systolisch bei 70 mmHg und diastolisch bei 40 mmHg. Die Perfusion wird durch den Umgebungsdruck in der Aorta beeinflusst. Hier wird der mittlere systolische und der mittlere diastolische Druck als variabler Faktor definiert. Die Drainage wird durch den Umgebungsdruck, welcher im linken Ventrikel herrscht, beeinflusst. Entsprechend zur Perfusion ist auch hier der mittlere systolische und der mittlere diastolische Druck ein veränderbarer Faktor. Als Simulationsbedingungen wurden zwei Szenarien angenommen. Zum einen wurde ein schweres linksventrikuläres Versagen und zum

anderen ein relativ gesunder Ventrikel simuliert. Die vorherrschenden bzw. angenommenen Umgebungsdrücke können aus Tabelle 2 entnommen werden. Als zusätzliche Bedingung wurde im Rahmen der Annahme eines schweren linksventrikulären Versagens ein mittlerer systolischer Druck im linken Ventrikel angenommen, welcher vorherrscht, wenn eine mechanische Entlastung des linken Ventrikels vorgenommen wird. Hier wird dann im linken Ventrikel ein Umgebungsdruck von 13 mmHg angenommen.

Tabelle 2: Randbedingungen der Messreihen (Umgebungsdruck in Aorta und im linken Ventrikel)

	mittlerer systolischer Druck (Aorta)	mittlerer diastolischer Druck (Aorta)	mittlerer systolischer Druck (linker Ventrikel)	mittlerer diastolischer Druck (linker Ventrikel)
schweres links-ventrikuläres Versagen	70 mmHg	40 mmHg	70 mmHg	20 mmHg
relativ gesunder Ventrikel	110 mmHg	75 mmHg	110 mmHg	5 mmHg

Zudem wurde eine Messreihe mit einem Gegendruck von 7,4 mmHg durchgeführt, da dieser Druck der Eintauchtiefe in das Wasserbad der In-vitro-Simulation entspricht. So können Vergleiche zwischen in silico und in vitro durchgeführt werden.

Als weiterer Schritt wurde das favorisierte Kanülendesign als 3D-Druck geplottet und als Prototyp für die In-vitro-Simulation genutzt. Der Forschungszusammenschluss „AMRU“ (Additive Manufacturing Research Unit) der Fachhochschule Dortmund bietet mit dem dort zur Verfügung stehenden „HP Multi Jet Fusion 4200“ - 3D-Drucker die entsprechenden Rahmenbedingungen. Abbildung 20 zeigt als Fotographie den Kunststoffprototyp der Kanüle.

Abbildung 20: Geplotteter Kunststoffprototyp der Kanüle, nicht maßstabsgetreu

Bei dem Prozess des 3D-Druckens werden additiv Volumenelemente schichtweise aneinandergefügt (additives Fertigungsverfahren). Als Material für den Prototypen wurde ein robuster thermoplastischer Kunststoff in Pulverform verwendet. Dieses Pulver wird

von dem Hersteller als „HP 3D HR PA12 Pulver“ bezeichnet und enthält Polyamide zu 90 bis 100 %. Die genaue Zusammensetzung ist unbekannt (HP 2017). Während des Druckprozesses wird das Pulver gefärbt. Die Färbung ist von dem Hersteller „HP“ und hat die Bezeichnung „V1Q71 Series“. Die Inhaltsstoffe sind 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on (< 0,1 %), 2-Pyrrolidon (< 20 %), 3-Benzisothiazolinon (< 0,1 %), Ruß (< 7,5 %) und Wasser (70 – 80 %) (HP 2018).
In der In-vitro-Simulation an der HLM wurde evaluiert, ob sich die in silico ermittelten Flussraten auch reelle reproduzieren lassen. Der Prototyp der Kanüle wurde an die HLM-Schläuche konnektiert. Die Kanüle wurde 10 cm tief in ein Wasserbad gehalten. Die HLM wurde druckkontrolliert betrieben und die Flussraten wurden für das Perfusions- und Drainagelumen erfasst. Es wurde eine Rotationspumpe des Medizintechnikherstellers „Maquet GmbH, Rastatt“ verwendet.

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Versuche, welche im Rahmen des Validierungs- und Entwicklungsprozesses durchgeführt worden sind, habe ich unter Betreuung von und teilweise zusammen mit Herrn Grieshaber selbst durchgeführt. Ausgenommen hiervon sind die virtuellen Simulationen, die Herr Bongert programmiert und an der Fachhochschule Dortmund durchgeführt hat. Hierbei war ich als Hilfskraft tätig und habe Herrn Bongert zugearbeitet.

3.4 Erhebung von Tierdaten

Prospektiv soll die neuartige Kanüle in einem Großtierversuch an Schweinen getestet werden, sodass neben Menschenherzen auch Schweineherzen vermessen wurden. Aus den erhobenen Daten soll für den Tierversuch eine eigene Kanülengröße definiert werden. Diese Kanüle ist für die Schweineherzen, relativ gesehen, gleich groß wie die Kanülen für die menschlichen Herzen. So wird sichergestellt, dass die Ergebnisse aus dem Tierversuch für einen Vergleich mit den Ergebnissen aus dem Kreislaufsimulator herangezogen werden können.

Zur Vorbereitung des Tierversuchs an adulten Schweinen wurde untersucht, wie die Dimensionen adulter Schweineherzen im Verhältnis zu den ermittelten humanen Dimensionen stehen. Hierzu wurden fünf Schweineherzen vermessen. Es wurden folgende Parameter ausgemessen:

1. Wanddicke des linken Ventrikels im Bereich der Herzspitze

2. Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zu den Papillarmuskelspitzen (Mitralklappensegelränder)
3. Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Mitralklappenebene
4. Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Aortenklappenebene
5. Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zu der Biegung der Kanüle
6. Distanz von der Biegung der Kanüle bis zur Kanülenspitze
7. Möglicher Kanülenwinkel
8. Herzgewicht

Die Nummerierung in Abbildung 21 entspricht den oben genannten Parametern 1 bis 7. Die Schweineherzen stammten von Schweinen, die sechs Monate alt waren und ca. 110 kg wogen.

Abbildung 21: Ausmessung eines Schweineherzens, Beispiel, Nummerierung s. Text, eigene Fotografie

3.5 Statistische Analyse

Die Fallzahlberechnung erfolgte mit Hilfe des Programms „G*Power 3.1.9.7 for Windows“ der Heinrich – Heine - Universität Düsseldorf. Die Berechnung wurde anhand des Parameters „Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Mitralklappenebene“ aus dieser Arbeit und vergleichbaren Parametern aus der Literatur durchgeführt. Dieser Parameter wurde gewählt, da angenommen wurde, dass diese Distanz die finale Kanülengröße am meisten beeinflusst und somit den ausschlaggebenden Effekt bzw. Unterschied dieser statistischen Analyse bietet. Als Literatur wurde zum einen das Paper „Normalwerte der Herzdurchmesser in der Cine-

MRT“ von Hergan et al. (2004) und das Paper „Recommendations for chamber quantification“ von Lang et al. (2006) genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ und die Teststärke auf eine Power = 0,90 festgelegt. Die daraus berechnete Fallzahl ergibt 140 Probanden.

Die erhobenen Daten wurden mit Microsoft Excel, Microsoft Office Professional Plus 2016, anonymisiert in tabellarischer Form erfasst. Es wurden Daten über menschliche Herzen und Daten über Schweineherzen erhoben. Für jeden Datensatz wurde eine separate Tabelle angelegt. Da es sich bei der Ausmessung der menschlichen Herzen um eine retrospektive Datenerhebung handelte, konnten nicht alle Datensätze vollständig erfasst werden. Die Daten der Schweineherzen sind vollständig erhoben worden. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS Statistics, Version 22 für Microsoft Windows, veröffentlicht 2013 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Die beiden Datensätze (menschliche Herzen/Tierdaten) wurden separat und vergleichend ausgewertet.

Die statistische Analyse der Daten über die menschlichen Herzen beinhaltet zunächst eine deskriptive Analyse. Hier wurde die Häufigkeitsverteilung mit Lagemaßen und Streuungsmaßen untersucht. Es wird der Mittelwert mit der Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und das Maximum angegeben. Die darüber hinaus durchgeführte explorative Statistik umfasst Korrelationsanalysen und eine multiple lineare Regressionsanalyse. Die statistische Analyse der Daten über die Schweineherzen umfasst eine deskriptive Analyse mit den oben genannten Inhalten. Darüber hinaus wurden vergleichbare Parameter aus beiden Datensätzen gegenübergestellt und auf Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede untersucht.
Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen
Um den Zusammenhang zwischen der Herz- bzw. der Kanülengröße und den von außen sicht- oder messbaren Körperparametern zu untersuchen, wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Kendall-Tau durchgeführt. Es wurde sich gegen eine Korrelationsanalyse nach Pearson entschieden, da die Daten weder auf Normalverteilung noch auf einen linearen Zusammenhang untersucht wurden. Eine Rangkorrelation nach Spearman konnte nicht durchgeführt werden, da die Daten nicht auf Äquidistanz untersucht wurden. Die Effektgrenzen des Korrelationskoeffizienten werden von Cohen (1988) folgendermaßen eingeteilt: 0,1 - 0,3 = schwach, 0,3 - 0,5 = mittel und > 0,5 = stark (Cohen 1988).

Die Herzgröße wird, wenn nicht anderweitig definiert, durch den Parameter „Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Mitralklappenebene (endsystolisch)“ repräsentiert. Dieser Parameter stellt den Längsdurchmesser des linken Ventrikels dar. Die Kanülengröße wird durch den Parameter „Kanülenabschnitt 1“ repräsentiert. Zu den von außen sicht- bzw. messbaren Parametern gehören das Geschlecht, die Körpergröße, das Körpergewicht, die berechnete Körperoberfläche, die LVEF und die Mitralklappenfunktion.

Um den Einfluss von sicht- bzw. messbaren Körperdaten auf die Herzgröße zu untersuchen, wurde explorativ eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. 150 Probanden wurden in die Analyse eingeschlossen. Ziel dieser Analyse ist die Aufstellung von Hypothesen über den Zusammenhang zwischen der Herzgröße und von außen sicht- oder messbaren Parametern. Als abhängige Variable wurde die Herzgröße definiert. Als unabhängige Variablen wurden das Geschlecht, das Alter, die Körpergröße und das Körpergewicht untersucht.

Darüber hinaus wurde der Einfluss der Herzgröße auf die Kanülengröße untersucht. Hierbei gilt die Voraussetzung, dass die Herzgröße bereits durch eine bildgebende Diagnostik bekannt ist.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Patientendaten

Die Probandengruppe umfasst insgesamt 153 Menschen. Davon sind 50,3 % Frauen (n = 77). Das durchschnittliche Patientenalter liegt bei 81,2 ± 9 Jahren. Die Verteilung des Lebensalters wird in Abbildung 22 dargestellt. Zur weiteren Untersuchung der Verteilung des Lebensalters wird der Interdezilbereich (Interdecile Range) IDR_{80} berechnet (IDR_{80} = 9. Dezil – 1. Dezil). Die drei Ausreißer (20, 30 und 56 Jahre) werden hierdurch nicht beachtet. 80 % der Probanden liegen im Bereich zwischen 72 und knapp 90 Jahren (IDR_{80} = 89,6 Jahre − 72 Jahre = 17,6 Jahre). In der Stichprobe wird demnach vor allem die Altersgruppe über dem 70. Lebensjahr repräsentiert.

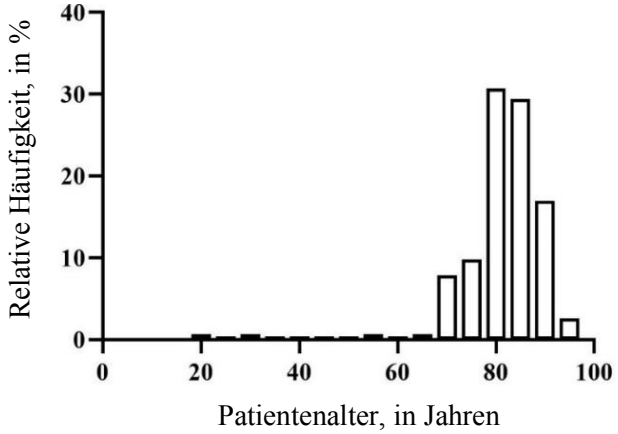

Abbildung 22: Relative Häufigkeitsverteilung des Patientenalters, n = 153

Alle Probanden haben die Herz-CT-Untersuchung als Planungsuntersuchung vor einer TAVI erhalten. Als kardiale Begleiterkrankung haben 46,7 % der Probanden eine leichtgradige MI, 35,3 % eine mittelgradige MI, 9,3 % eine schwergradige MI und 0,7 % einen Mitralklappenersatz. Bei 3 Probanden konnte keine Aussage über die Funktionalität der Mitralklappe eruiert werden. In Abbildung 23 ist die relative Häufigkeitsverteilung als Säulendiagramm dargestellt.

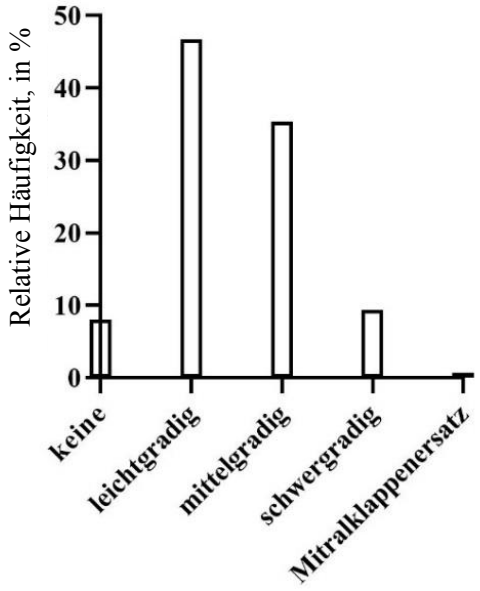

Abbildung 23: Relative Häufigkeitsverteilung des Schweregrads der Mitralklappeninsuffizienz, n = 150

Insgesamt konnte bei 152 Probanden aus vorbestehenden Herzechokardiographie-befunden die LVEF ermittelt werden. Der Mittelwert der LVEF liegt bei 53,4 ± 12 %. Frauen haben mit 55,7 ± 10,8 % durchschnittlich eine größere LVEF im Vergleich zu den Männern (51,1 ± 12,7 %). In Abbildung 24 wird die relative Häufigkeitsverteilung der LVEF dargestellt.

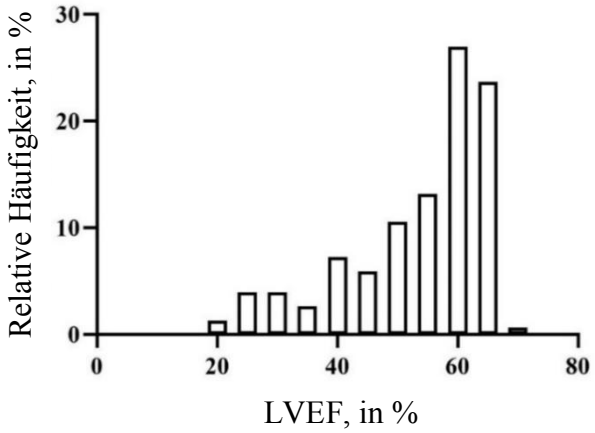

Abbildung 24: Relative Häufigkeitsverteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), n = 152

Die deskriptive Statistik der ausgemessenen anatomischen Distanzen können aus der Tabelle 3 bis Tabelle 8 entnommen werden. Tabelle 3 fasst die deskriptive Statistik der anatomischen Dimensionen in der enddiastolischen Herzaktion aller Probanden zusammen. Tabelle 4 enthält entsprechende Statistik über die anatomischen Dimensionen der endsystolischen Herzaktion aller Probanden. In Tabelle 5 ist die deskriptive Statistik der enddiastolischen anatomischen Parameter und in der Tabelle 7 die der endsystolischen anatomischen Parameter der Männer zusammengetragen. Die deskriptive Statistik der Frauen wird in Tabelle 6 (enddiastolisch) und Tabelle 8 (endsystolisch) zusammengefasst. Folgende Abkürzungen werden in den Tabellen genutzt: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = minimaler Wert, Max = maximaler Wert, R = Spannweite. Diese Abkürzungen gelten für die gesamte vorliegende Arbeit.

Tabelle 3: Anatomische Parameter (enddiastolisch), n = 153

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche – Herzspitze *, **	36,2	34,4	12,4	13,8	84,4	70,6
Wanddicke linker Ventrikel *	8,9	8,6	2,8	3,1	17,8	14,7
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	87,6	87,8	10,0	65,6	114,7	49,1
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	81,2	80,4	9,7	59,9	105,4	45,5
Distanz Herzspitze – Mitralklappensegel *	66,2	66,2	9,4	42,5	94,3	51,8
Durchmesser Mitralklappenebene *	40,4	40,9	5,7	26,0	52,4	26,4
Durchmesser Aortenklappenring *	24,9	24,8	2,6	18,7	32,0	13,3
Höhe Aortensinus *	20,6	19,8	4,0	13,1	32,8	19,7
Querschnitt linker Ventrikel ***	19,3	18,5	7,6	8,0	44,7	36,7
Durchmesser linker Ventrikel *	48,9	48,8	9,7	31,8	77,7	45,9

* in mm, ** n = 143, *** in cm^2

Tabelle 4: Anatomische Parameter (endsystolisch), n = 153

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche – Herzspitze *, **	36,4	34,9	12,7	13,8	77,0	63,2
Wanddicke linker Ventrikel *	14,5	13,9	5,4	5,0	28,9	23,9
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	78,2	77,5	11,6	47,2	105,0	57,8
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	73,0	72,5	11,4	47,5	98,6	51,1
Durchmesser Mitralklappenebene *	39,8	39,2	5,6	27,7	56,3	28,6
Durchmesser Aortenklappenring *	25,6	25,4	2,7	18,0	32,0	14,0
Höhe Aortensinus *	20,4	19,8	3,8	11,9	32,4	20,5
Querschnitt linker Ventrikel ***	13,3	12,5	7,3	2,8	36,2	33,3
Durchmesser linker Ventrikel *	39,7	40,2	11,1	18,5	68,2	49,7

* in mm, ** n = 145, *** in cm^2

Tabelle 5: Anatomische Parameter (enddiastolisch), Männer, n = 76

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche – Herzspitze *	36,5	35,6	11,7	16,4	70,1	53,7
Wanddicke linker Ventrikel *	9,3	9,1	2,5	4,5	16,5	12,0
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	93,1	93,1	8,6	71,2	114,7	43,5
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	85,9	86,5	8,3	66,5	105,4	38,9
Distanz Herzspitze – Mitralklappensegel *	70,5	71,6	8,8	47,8	94,3	46,5
Durchmesser Mitralklappenebene *	41,4	41,7	5,6	29,0	52,1	23,1
Durchmesser Aortenklappenring *	26,2	25,7	2,4	20,7	32,0	11,3
Höhe Aortensinus *	22,9	22,7	3,7	16,5	32,8	16,3
Querschnitt linker Ventrikel **	21,7	21,4	8,1	8,4	44,7	36,4
Durchmesser linker Ventrikel *	46	46	8,8	31,8	70,5	38,7

* in mm, ** in cm^2

Tabelle 6: Anatomische Parameter (enddiastolisch), Frauen, n = 77

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche–Herzspitze *, **	35,9	33,4	13,2	13,8	84,4	70,6
Wanddicke linker Ventrikel *	8,5	8,0	3,0	3,1	17,8	14,7
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	82,2	81,1	8,3	65,6	105,8	40,2
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	76,5	75,8	8,8	59,9	104,4	44,5
Distanz Herzspitze – Mitralklappensegel *	62,0	60,9	8,1	42,5	84,9	42,4
Durchmesser Mitralklappenebene *	39,3	39,7	5,7	26,0	52,4	26,4
Durchmesser Aortenklappenring *	23,6	23,6	2,1	18,7	28,4	9,7
Höhe Aortensinus *	18,3	17,8	3,0	13,1	27,9	14,8
Querschnitt linker Ventrikel ***	17,0	16,1	6,4	8,0	36,8	28,8
Durchmesser linker Ventrikel *	51,8	52,4	9,8	34,2	77,7	43,5

* in mm, ** n = 67, *** in cm^2

Tabelle 7: Anatomische Parameter (endsystolisch), Männer, n = 76

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche – Herzspitze *	36,0	35,6	12,1	13,8	70,8	57,0
Wanddicke linker Ventrikel *	15,2	14,3	5,5	5,8	28,9	23,1
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	82,9	84,0	11,2	58,6	105,0	46,4
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	77,3	78,3	10,8	55,3	98,6	43,3
Durchmesser Mitralklappenebene *	41,0	40,6	6,0	29,6	56,3	26,7
Durchmesser Aortenklappenring *	27,0	27,0	2,5	21,6	32,0	10,4
Höhe Aortensinus *	22,6	22,7	3,5	14,7	32,4	17,7
Querschnitt linker Ventrikel **	15,4	15,2	8,0	3,6	36,2	32,5
Durchmesser linker Ventrikel *	36,4	35,9	9,7	18,5	62,6	44,1

* in mm, ** in cm^2

Tabelle 8: Anatomische Parameter (endsystolisch), Frauen, n = 77

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Distanz Thoraxoberfläche – Herzspitze *, **	36,8	34,1	13,5	15,4	77	61,6
Wanddicke linker Ventrikel *	13,9	13,3	5,3	5,0	27,9	22,9
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	73,6	73,3	10,1	47,2	96,1	48,9
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	68,7	67,4	10,3	47,5	94,9	47,4
Durchmesser Mitralklappenebene *	38,5	37,8	5,0	27,7	50,3	22,6
Durchmesser Aortenklappenring *	24,3	24,2	2,1	18,0	29,5	11,5
Höhe Aortensinus *	18,3	18,2	2,7	11,9	26,6	14,7
Querschnitt linker Ventrikel ***	11,2	10,2	5,8	2,8	28,8	25,9
Durchmesser linker Ventrikel *	42,9	44,5	11,5	21,9	68,2	46,3

* in mm, ** n = 69, *** in cm^2

4.2 Erstellung eines vorläufigen Kanülendesigns

Neben den anatomischen Dimensionen wurden fiktive ECLS-Kanülen in die Standardebene der CT-Bilder eingezeichnet. In Tabelle 9 ist die deskriptive Statistik der erhobenen Werte aller Probanden enthalten. Tabelle 10 beinhaltet die deskriptive Statistik der Kanülenparameter der Männer und Tabelle 11 die der Frauen. Die Abkürzungen in den Kopfzeilen der Tabellen entsprechen der oben aufgeführten Legende.

Tabelle 9: Kanülenparameter, n = 153

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Kanülenabschnitt 1 * (innere Herzspitze – Kanülenbiegung)	51,5	51,0	9,5	25,0	75,0	50,0
Spannweite (Minimum – Maximum) des Kanülenabschnitts 1 *	16,7	16,7	3,3	8,3	26,5	18,3
Kanülenabschnitt 2 * (Kanülenbiegung – Kanülenspitze)	61,3	61,1	7,0	41,3	81,3	40,0
Kanülenabschnitt 3 * (äußere Herzspitze – Kanülenbiegung)	65,98	65,00	8,75	43,30	86,30	43,00
Kanülenabschnitt 4 *, ** (Thoraxoberfläche – Kanülenbiegung)	102,66	101,60	15,58	60,30	144,80	84,50
Kanülenabschnitt 5 * (innere Herzspitze – Kanülenspitze)	112,8	112,6	12,5	82,3	144,7	62,4
Kanülenwinkel ***	122,5	122,0	6,8	107,0	144,0	37,0

* in mm, ** n = 145, *** in °

Tabelle 10: Kanülenparameter, Männer, n = 76

	MW	Median	SD	Min	Max	Bereich
Kanülenabschnitt 1 * (innere Herzspitze – Kanülenbiegung)	55,4	56,0	8,9	33,0	75,0	42,0
Spannweite (Minimum – Maximum) des Kanülenabschnitts 1 *	15,4	15,6	3,2	8,3	24,0	15,7
Kanülenabschnitt 2 * (Kanülenbiegung – Kanülenspitze)	58,8	58,5	6,6	41,3	75,5	34,2
Kanülenabschnitt 3 * (äußere Herzspitze – Kanülenbiegung)	70,6	71,7	7,2	52,2	85,7	33,50
Kanülenabschnitt 4 * (Thoraxoberfläche – Kanülenbiegung)	106,61	108,25	14,33	73,70	141,90	68,20
Kanülenabschnitt 5 * (innere Herzspitze – Kanülenspitze)	114,2	114,0	12,4	82,3	138,8	56,5
Kanülenwinkel **	121,4	121,0	7,1	107,0	144,0	37,0

* in mm, ** in °

Tabelle 11: Kanülenparameter, Frauen, n = 77

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Kanülenabschnitt 1 * (innere Herzspitze – Kanülenbiegung)	47,5	47,0	8,6	25,0	68,0	43,0
Spannweite (Minimum – Maximum) des Kanülenabschnitts 1 *	18,0	18,0	3,0	11,2	26,5	15,3
Kanülenabschnitt 2 * (Kanülenbiegung – Kanülenspitze)	63,8	63,6	6,6	50,4	81,3	30,9
Kanülenabschnitt 3 * (äußere Herzspitze – Kanülenbiegung)	61,41	61,10	7,70	43,30	86,30	43,00
Kanülenabschnitt 4 *, ** (Thoraxoberfläche – Kanülenbiegung)	98,31	96,20	15,84	60,30	144,80	84,50
Kanülenabschnitt 5 * (innere Herzspitze – Kanülenspitze)	111,3	111,4	12,5	83,0	144,7	61,7
Kanülenwinkel ***	123,5	124,0	6,4	110,0	144,0	34,0

* in mm, ** n = 69, *** in °

Zusammenfassend hat der Kanülenabschnitt 1 eine mittlere Größe von 51,5 mm ± 9,5 mm. Die Spannweite zwischen dem Minimum und dem Maximum des Kanülenabschnitts 1 liegt im Mittel bei 16,7 mm ± 3,3 mm. Für Männer darf der Kanülenabschnitt 1 geringfügig größer sein. Hier ist eine mittlere Größe von 56 mm ± 8,9 mm optimal. Die Spannweite liegt bei 15,4 mm ± 3,2 mm. Für Frauen darf der Kanülenabschnitt 1 mit einer mittleren Größe von 47 mm ± 8,6 mm geringfügig kleiner sein. Die Spannweite liegt hier bei 18 mm ± 3 mm. Die Kanülenlänge von dem Kanülenabschnitt 1 vergrößert sich auf eine mittlere Größe von 65 mm ± 8,75 mm, wenn der im Herzmuskel verlaufende Kanülenabschnitt addiert wird. Auch hier benötigen Männer mit 71,7 mm ± 7,2 mm im Vergleich zu Frauen (61,1 mm ± 7,2 mm) längere Kanülen. Entsprechendes gilt, wenn der im Brustkorb verlaufende Abschnitt addiert wird. Hier beträgt die mittlere Kanülengröße 102,7 mm ± 15,6 mm. Männer benötigen im Mittel 106,6 mm ± 14,3 mm. Bei Frauen liegt der Mittelwert bei 98,3 mm ± 15,8 mm. Der Kanülenabschnitt 2 ist im Mittel 61,3 mm ± 7,0 mm lang. Bei Männern wurde ein mittlerer Wert von 58,8 mm ± 6,6 mm ausgemessen. Bei Frauen liegt der Mittelwert für diesen Kanülenabschnitt bei 63,8 mm ± 6,6 mm.

Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen sind in Abbildung 25 dargestellt. Die Verteilung der Messergebnisse des Kanülenabschnitts 1 und des Kanülenabschnitts 2 sind in Abbildung 26 dargestellt.

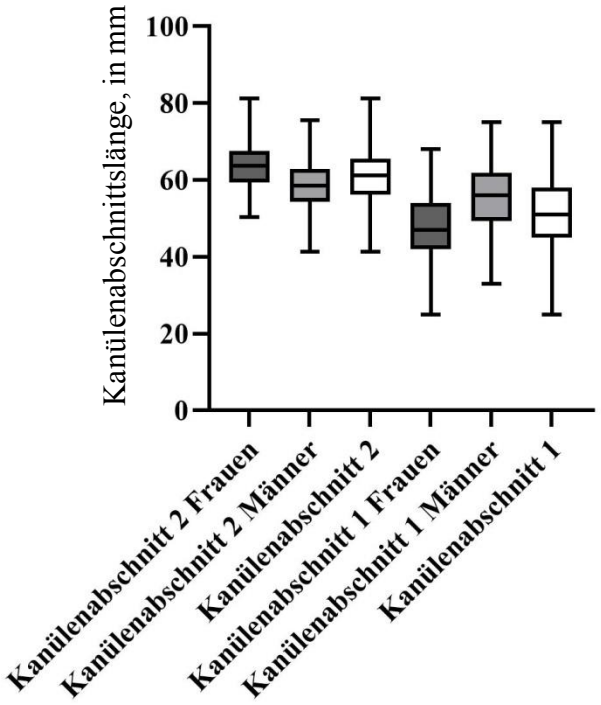

Abbildung 25: Vergleich der Kanülenabschnittslänge 1 und 2 zwischen Männern und Frauen

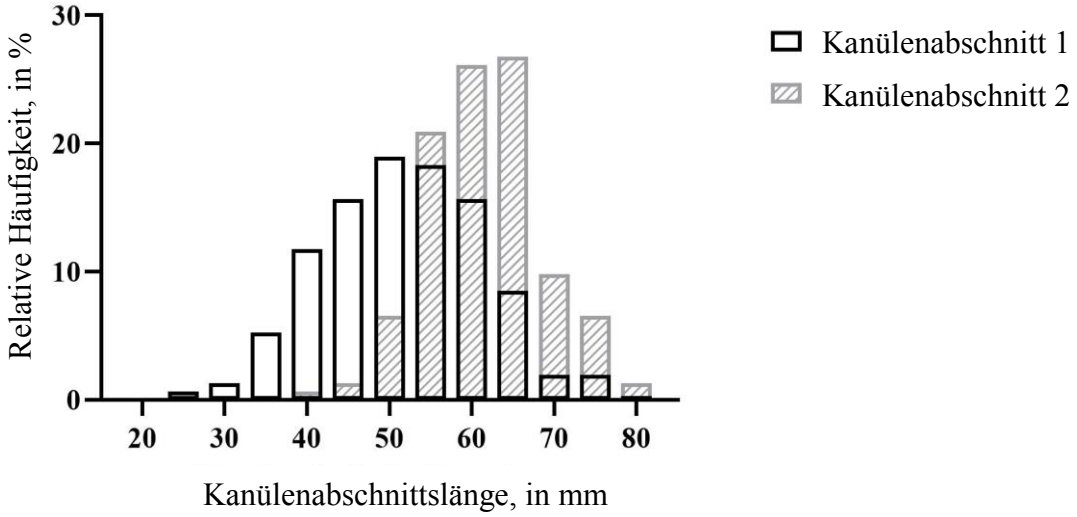

Abbildung 26: Relative Häufigkeitsverteilung der Kanülenabschnittslänge 1 und 2, n = 153

Für den Kanülenabschnitt 1 und für den Kanülenabschnitt 2 wurde neben der optimalen Größe orientiert an den anatomischen Gegebenheiten auch die kleinst- und größtmögliche Kanülenlänge ausgemessen. In Tabelle 12 werden neben der deskriptiven Statistik der optimalen Kanülengrößen zusätzlich die des Minimums und die des Maximums der jeweiligen Kanülenparameter zusammengetragen. Im Mittel ist der Kanülenabschnitt 1 mindestens 43,8 mm ± 8,8 mm lang. Maximal ist er im Mittel 60,5 mm ± 10 mm lang. Der Mittelwert des Minimums von Kanülenabschnitts 2 liegt bei 50,1 mm ± 5,5 mm. Das Maximum von Kanülenabschnitt 2 liegt durchschnittlich bei 84 mm ± 9,3 mm.

Tabelle 12: Minimum, Maximum und Optimum von Kanülenabschnitt 1 und 2, in mm, n = 153

		Minimum Kanülen-abschnitt 1	Maximum Kanülen-abschnitt 1	Minimum Kanülen-abschnitt 2	Maximum Kanülen-abschnitt 2	Optimum Kanülen-abschnitt 1	Optimum Kanülen-abschnitt 2
Mittelwert		43,8	60,5	50,1	84,0	51,5	61,3
Median		43,8	60,1	49,6	83,6	51,0	61,1
SD		8,8	10,0	5,5	9,3	9,5	7,0
Min		19,6	33,7	37,2	61,5	25,0	41,3
Max		65,3	86,5	67,0	109.0	75,0	81,3
Perzentile	10	31,7	47,6	42,9	71,6	38,4	52,8
	20	36,2	51,7	45,3	76,6	43	55,2
	30	39,3	54,5	47,3	79,3	466	57,6
	40	41,3	57,8	48,8	81,4	48,6	59,2
	50	43,8	60,1	49,6	83,6	51	61,1
	60	47,0	63,8	51,1	85,6	54	63,1
	70	48,9	66,0	52,8	89	57	64,4
	80	50,7	69,2	54,4	91,5	59	66,8
	90	55,0	74,3	56,9	95,9	63	70,9

Die Verteilung der kleinst- und größtmöglichen Kanülenabschnittslängen im Zusammenhang mit der Verteilung der optimalen Kanülenabschnittslänge sind für den Kanülenabschnitt 1 in Abbildung 27 und für den Kanülenabschnitt 2 in Abbildung 28 dargestellt. Dem optischen Eindruck nach zeigt sich für den Kanülenabschnitt 2 tendenziell eine bessere Abgrenzbarkeit zwischen Optimum, Minimum und Maximum.

Bei dem Kanülenabschnitt 1 gibt es große Überschneidungen zwischen den drei Verteilungen.

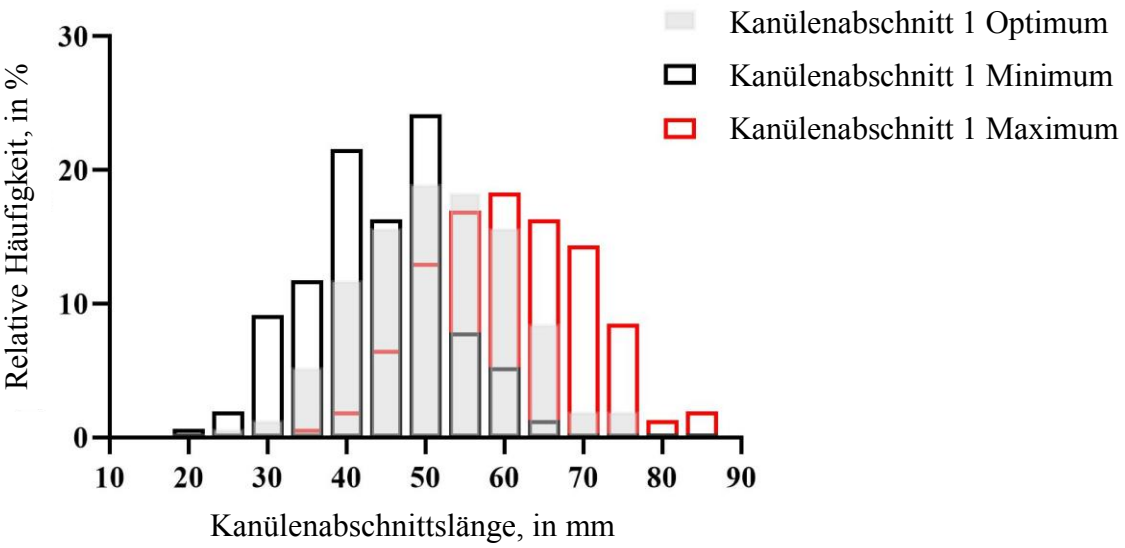

Abbildung 27: Relative Häufigkeitsverteilung der minimalen, optimalen und maximalen Länge des Kanülenabschnitts 1

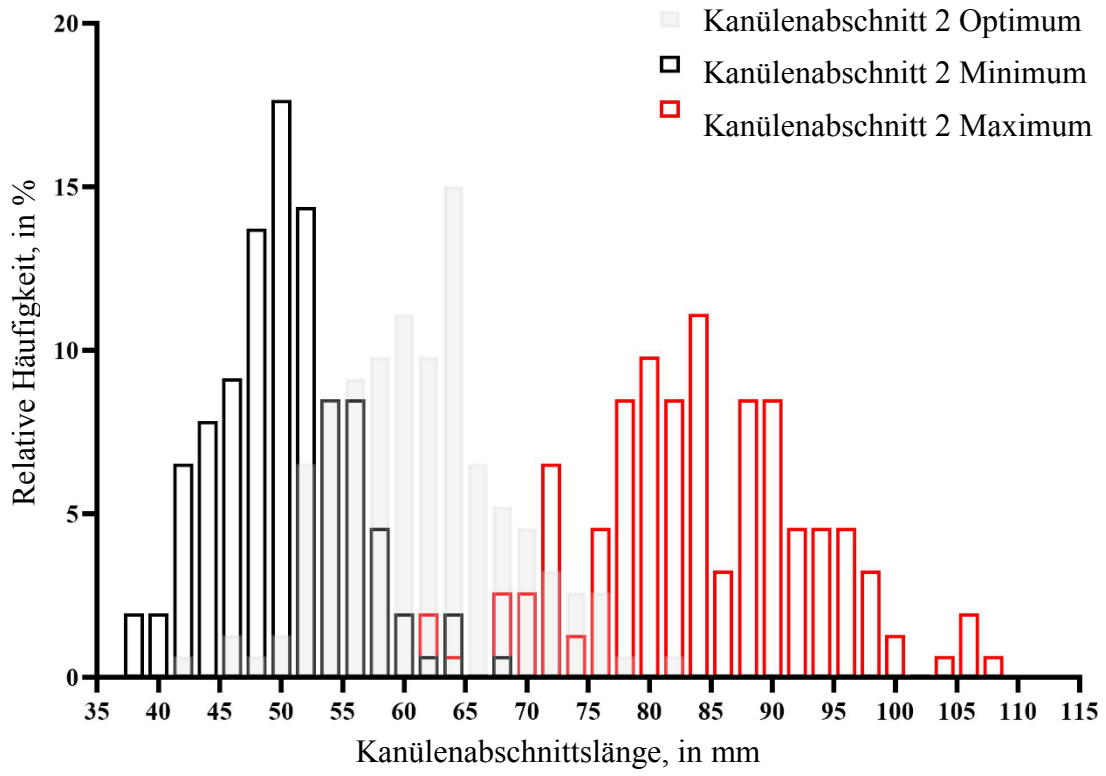

Abbildung 28: Relative Häufigkeitsverteilung der minimalen, optimalen und maximalen Länge des Kanülenabschnitts 2

Die Verteilung der minimalen, optimalen und maximalen Länge des Kanülenabschnitts 1 und des Kanülenabschnitts 2 ist für die Definition der verschiedenen Kanülengrößen von großer Bedeutung.

Anhand der CT-Bilder wurde für die Kanülenbiegung ein mittlerer Winkel von 122,5 ± 6,8 ° ausgemessen. Hier gibt es zwischen Männer und Frauen keinen relevanten Unterschied (Männer 121,4 ° ± 7,1 °, Frauen 123,5 ° ± 6,4 °). Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 29 dargestellt. Optisch können auf Grund der hohen Überschneidung der drei Verteilungen diese kaum auseinandergehalten werden.

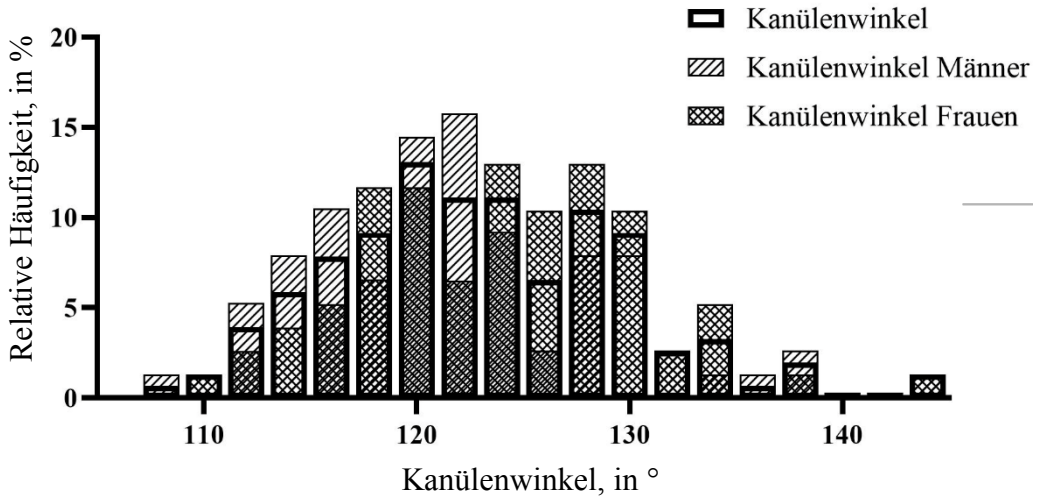

Abbildung 29: Relative Häufigkeitsverteilung des Kanülenwinkels (insgesamt und getrennt nach Geschlecht)

Aus dem vorläufigen Kanülenkonzept und mit Hilfe der Kanülenskizze wurde anhand der erhobenen Messergebnisse der CT-Daten des Herzens ein vorläufiges Kanülendesign definiert. Daraus entwickelte sich der Prototyp (s. Abbildung 30), welcher für die in silico Kreislaufsimulationen verwendet wurde. Dieser Prototyp hat folgende Maße:

- Kanülenwinkel: 123 °
- Distanz Konnektorenbereich bis Kanülenbiegung: 180 mm
  - Distanz Konnektorenbereich bis „Zusammenkommen“ der Lumen: 50 mm
  - Distanz von „Zusammenkommen“ der Lumen bis Biegung: 130 mm
- Distanz von Kanülenbiegung bis Kanülenspitze: 65 mm

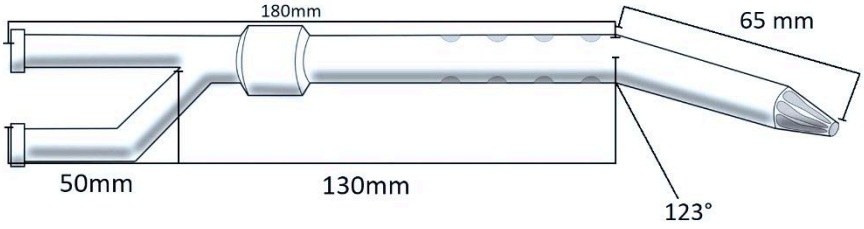

Abbildung 30: Skizze des Kanülenprototyps, nicht maßstabsgetreu, eigene Darstellung

Anhand der in silico simulierten Flussraten wurden die Kanülenlumen des Prototyps getestet und gering angepasst. Im Detail hat das arterielle Perfusionslumen ausgehend von dem Konnektor einen Durchmesser von 18 French. Es verjüngt sich in Richtung Kanülenbiegung auf 15 French. Ausgehend von der Kanülenbiegung beträgt der Innendurchmesser bis vor die Kanülenspitze 36 French. Die Kanülenspitze selbst hat einen Innendurchmesser von 24 French. Um einen möglichst laminaren Ausstrom in die Aortenwurzel zu gewährleisten, ist der Auslassbereich korbförmig. Das arterielle Perfusionslumen zieht von der Konnektionsstelle bis zur Kanülenspitze. Das weitere Kanülenkonzept umfasst mehrere zirkulär angeordnete Seitlöcher, welche Blut aus dem linken Ventrikel in das Entlastungslumen absaugen. Die Drainagelöcher verteilen sich von der Kanülenbiegung ausgehend in Richtung Konnektionsstelle über eine Strecke von 35 mm. In diesem Bereich ummantelt das Entlastungsvolumen das arterielle Lumen. Hier hat es zu allen Seiten eine Breite von 2,5 mm. Das ringförmige Design verjüngt sich zu einem halbmondförmigen Ausmaß mit einem Durchmesser an der breitesten Stelle von 5 mm. Das Drainagelumen mündet in eine separate Leitung. Das zur Entlastung des linken Ventrikels abgesaugte Blut wird dem venösen Schenkel des ECLS-Systems zugeführt.

4.2.1 Punktionsrichtung

Als Richtlinie für die praktische Anwendung der Implantation bzw. Punktion der Kanüle wurden wie bereits beschrieben in den CT-Bildern zwei Punktionsrichtungen ausgemessen. Tabelle 13 umfasst die deskriptive Statistik der Punktionsrichtung bzw. -winkel. In der Frontalebene ist die Punktionsrichtung um 60 ° in Richtung der rechten Patientenschulter von der Längsachse des Patienten abgeneigt. In der Transversalebene weicht die Punktionsrichtung, ebenfalls in Richtung der rechten Patientenseite, durchschnittlich um 137 ° von der Anterio-Posterior-Achse ab.

Tabelle 13: Punktionswinkel, in °, n = 153

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Punktionswinkel 1	59,7	59	7,9	38	82	44
Punktionswinkel 2	136,6	137	10,1	108	158	50

4.3 Definition der Kanülengrößeneinteilung

Als finales Endprodukt sollen verschiedene Kanülengrößen angeboten werden. Als erste Annahme werden drei Kanülengrößen definiert. Dabei soll es eine mittlere Größe („M“)

ausgehend vom Median des größendefinierenden Parameters geben. Die beiden weiteren Größen sollen im Vergleich zu der mittleren Größe jeweils um einen bestimmten Betrag kürzer („S“) bzw. länger („L“) sein. In der ersten Annahme wird für jede Kanülengröße ein Abdeckungsbereich von ±5 mm angenommen. Diese Annahme wird im Verlauf der Arbeit überprüft. Eine vermehrte Anzahl an Kanülengrößen wird aus Gründen der praktischen Umsetzung zunächst nicht angestrebt.

Um die Einteilung optimal vorzunehmen, wurde zunächst ein Scatterplot für das Wertepaar „Kanülenabschnitt 1 und Kanülenabschnitt 2“ erstellt. Zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 liegt kein linearer Zusammenhang vor. In Abbildung 31 wurde für jeden Probanden der Kanülenabschnitt 1 (X-Achse) im Verhältnis zum Kanülenabschnitt 2 (Y-Achse) als Punkt eingetragen. Insgesamt entsteht eine weit gestreute Punktwolke. Eine Ausgleichsgerade lässt sich nicht sinnvoll eintragen. In einer Korrelationsanalyse nach Kendall-Tau liegt zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 ein Korrelationskoeffizient von r = 0,078 (p = 0,159) vor.

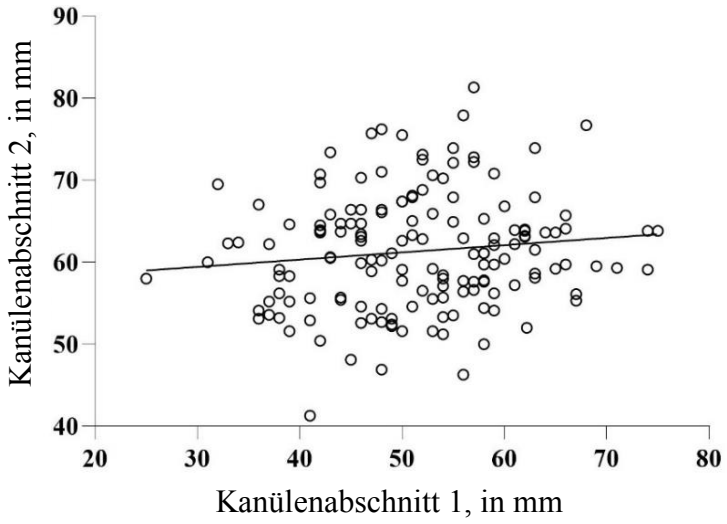

Abbildung 31: Verhältnis von Kanülenabschnitt 1 und Kanülenabschnitt 2

In Abbildung 32 wird das Verhältnis zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 getrennt nach Geschlecht dargestellt. Die Abbildung 32 ist vergleichend zu der Abbildung 31 aufgebaut. Die Messergebnisse der Männer werden schwarz dargestellt. Die Messergebnisse der Frauen werden weiß dargestellt. Die Messergebnisse verteilen sich in einer weit gestreuten Punktwolke. Es zeigt sich sowohl für Frauen als auch für Männer kein eindeutig linearer Kurvenverlauf.

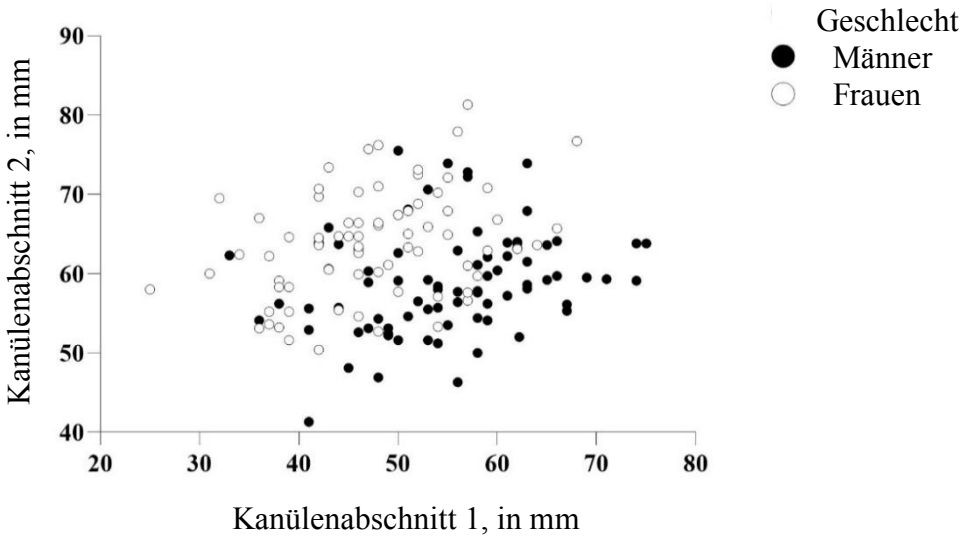

Abbildung 32: Verhältnis von Kanülenabschnitt 1 und Kanülenabschnitt 2 getrennt nach Geschlecht

Da kein eindeutiges Verhältnis zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 vorliegt, ist es nicht sinnvoll, eine gesamte Kanülenlänge aus der Summe der beiden Kanülenabschnitte zu berechnen. Die Einteilung der Kanülengrößen muss demnach anhand eines anderen Parameters erfolgen. Hieraus ergibt sich die Überlegung, ob einer der beiden Kanülenschenkel, entweder Kanülenabschnitt 1 oder Kanülenabschnitt 2, größendefinierend sein kann. Für den jeweiligen anderen Schenkel müsste eine Einheitsgröße definiert werden. Um diese Fragestellung beantworten zu können, wurde die Verteilung der Messergebnisse des Kanülenabschnitts 1 und des Kanülenabschnitts 2 sowie die Verteilung der jeweiligen Minima und Maxima untersucht.

In der Abbildung 33 ist für jeden Probanden der optimale, der minimale und der maximale Kanülenabschnitt 1 eingezeichnet. Es zeigt sich eine Überschneidung dieser drei Gruppen. Die Länge des Kanülenabschnitts 1 erscheint sehr individuell. Die durchgezogenen Linien in der Abbildung 33 stellen die drei Kanülengrößen „S“, „M“ und „L“ dar. Der Median des Kanülenabschnitts 1 liegt bei 51 mm. Diese Größe wird als „M“ definiert, da der Median die Datenverteilung mittig trennt. Mit einem Abdeckungsbereich von ± 5 mm pro Kanülengröße ohne überlappende Abdeckungsbereiche, entstehen die Größen S = 41 mm und L = 61 mm. Die Größe „S“ deckt den Bereich 36 mm bis 46 mm ab. Die Größe „M“ deckt den Bereich 46 mm bis 56 mm ab. Die Größe „L“ deckt den Bereich 56 mm bis 66 mm ab. Für die Randbereiche der Kanülengrößen müsste individuell die passende Größe ausgewählt werden. Mit dem insgesamten

Abdeckungsbereich von 36 mm bis 66 mm werden 90 % der Probanden optimal abgedeckt (4. Perzentile des Kanülenabschnitts 1 = 36 mm, 94. Perzentile des Kanülenabschnitts 1 = 66 mm). Die gestrichelten Linien stellen den kompletten Abdeckungsbereich dieser drei Kanülengrößen dar. Es kann gezeigt werden, dass ein Großteil der Probanden mit einer optimal passenden Kanülengröße versorgt werden kann. Lediglich die rot markierten Punkte stellen Probanden dar, für die keine optimal passende Kanüle angeboten werden kann. Das Optimum von Kanülenabschnitt 1 liegt bei diesen Probanden außerhalb des insgesamten Abdeckungsbereiches. Jedoch liegen bei einem Großteil dieser Patienten das Minimum bzw. das Maximum im Abdeckungsbereich, sodass hier zumindest eine der drei Kanülengrößen verwendet werden könnte. Lediglich bei einem Patienten wären alle Kanülen zu groß (Markierung blauer Kreis).

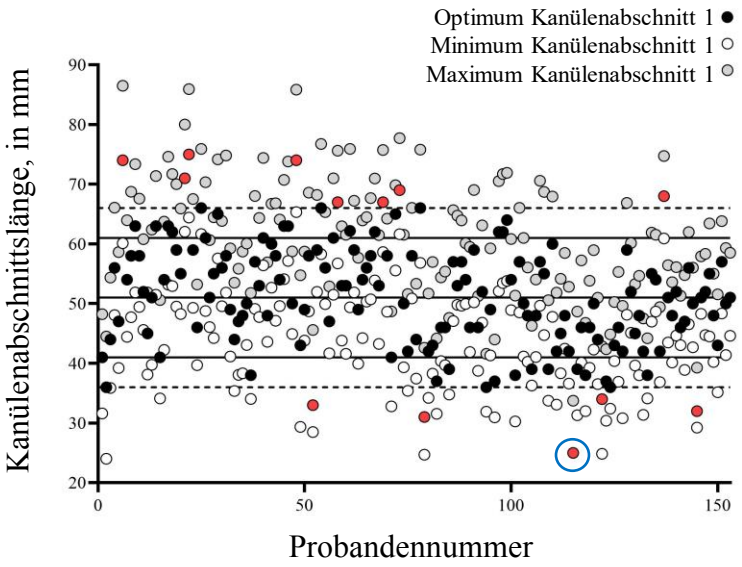

Abbildung 33: Optimum, Minimum und Maximum des Kanülenabschnitts 1

rote Punkte = Probanden, bei welchen die optimale Kanülenabschnittslänge außerhalb des Abdeckungsbereiches, die minimale bzw. maximale Kanülenabschnittslänge jedoch im Abdeckungsbereich liegt, blauer Kreis = Proband, bei welchem alle Kanülen zu groß wären

In der Abbildung 34 ist der optimale, der minimale und der maximale Kanülenabschnitt 2 dargestellt. Hier zeigt sich eine relativ strikte Trennung zwischen den drei Messreihen. Der Kanülenabschnitt 2 erscheint weniger individuell. Daher wurde Kanülenabschnitt 1 als größendefinierend bestimmt. Die in der Abbildung 34 eingezeichnete Linie stellt die Einheitsgröße des Kanülenabschnitts 2 dar. Diese wurde auf 62 mm definiert. Damit ist sie für fast alle Probanden passend. Für keinen Patienten ist sie zu lang. Alle Messergebnisse des Maximums des Kanülenabschnitts 2 liegen auf bzw. oberhalb der Linie. Nur für vier Probanden ist die Einheitsgröße zu kurz. Die rot markierten Punkte stellen diese Probanden dar. Hier liegt die minimale Größe des Kanülenabschnitts 2

oberhalb der Linie. Ein Kanülenabschnitt 2 mit einer Länge von 62 mm ist demnach für über 90 % der Probanden lang genug. Zusammenfassend wurde Kanülenabschnitt 1 als größendefinierend bestimmt. Hier werden drei verschiedene Kanülengrößen (S, M und L) definiert. Für den Kanülenabschnitt 2 wurde eine Einheitsgröße definiert.

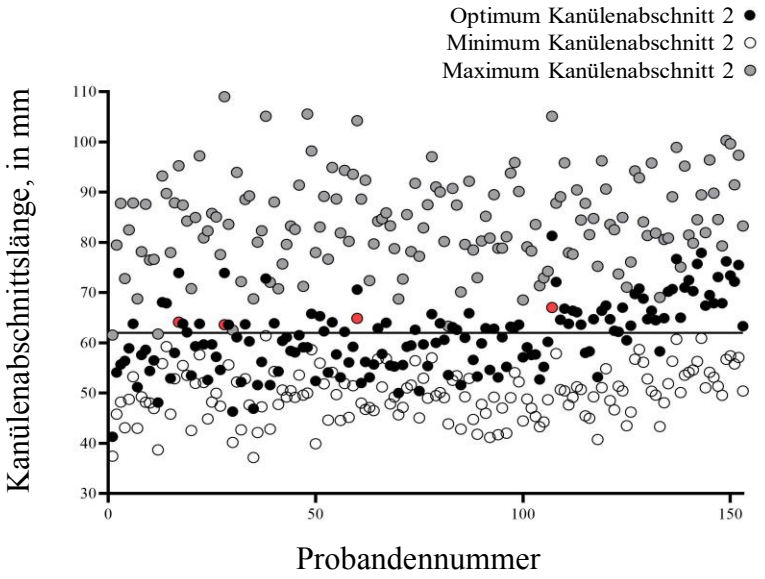

Abbildung 34: Optimum, Minimum und Maximum des Kanülenabschnitts 2
rote Punkte = Probanden, für welche die Einheitsgröße des Kanülenabschnitts zu kurz wäre

Als weiterer Aspekt des Kanülendesigns muss die Verteilung der Messergebnisse vom Kanülenabschnitt 3 (äußere Herzspitze bis Kanülenbiegung) sowie vom Kanülenabschnitts 4 (Thoraxoberfläche bis Kanülenbiegung) analysiert werden. Der Median des Kanülenabschnitts 3 liegt bei 65 mm. Für den Kanülenabschnitt 4 ergibt sich ein Median von 101,6 mm. Der Schwankungsbereich von diesem Kanülenparameter ist mit einer Spannweite von 84,5 mm sehr groß (Minimum des Kanülenabschnitts 3 = 60,3 mm, Maximum des Kanülenabschnitts 3 = 144,8 mm). Um dennoch einen Großteil der Patienten mit einer Kanüle versorgen zu können, sollte der doppellumige Abschnitt bis zum Übergang zu den Konnektoren entsprechend lang sein. 90 % der Probanden können mit einer Länge von 73 mm („S“), 102 mm („M“) und 123 mm („L“) abgedeckt werden.

4.4 Anpassung der Kanülengröße an individuelle Patienten

Neben der Optimierung des Kanülendesigns wurde ein Zusammenhang zwischen von außen sicht- bzw. messbaren Patientendaten und der Herz- bzw. Kanülengröße untersucht, um in der klinischen Anwendung einen Anhaltspunkt zu haben, welche

Kanülengröße für den individuellen Patienten benötigt wird, ohne eine bildgebende Diagnostik nutzen zu müssen.

Das Geschlecht wurde als nominalskaliertes Merkmal kategorisiert. Für die weiblichen Probanden wurde die „0“ verwendet. Für die männlichen Probanden wurde die „1“ verwendet. Es lässt sich zwischen dem Geschlecht und der Herzgröße ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}333$ ($p < 0{,}001$) berechnen. Für die Kanülengröße ergibt sich ein Koeffizient von $r = 0{,}346$ ($p < 0{,}001$). Somit zeigt sich ein positiver mittelgradiger Zusammenhang zwischen der Herz- bzw. Kanülengröße und dem Geschlecht. Männer haben tendenziell ein größeres Herz und benötigen eher eine größere Kanüle im Vergleich zu Frauen.

Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche, welche aus der Körpergröße und dem Körpergewicht berechnet wurde, und der Herzgröße untersucht. In der Korrelationsanalyse nach Kendall-Tau ergibt sich hier ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}117$ ($p < 0{,}001$). Ebenso ist kein Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und dem Querdurchmesser des Herzens zu erkennen ($r = 0{,}058$, $p = 0{,}295$). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und der Kanülengröße untersucht. Hier liegt ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}122$ ($p = 0{,}03$) vor. Auch zwischen der Körperoberfläche und dem Kanülenabschnitt 3 (Distanz zwischen der äußeren Herzspitze und der Kanülenbiegung) besteht kein relevanter Zusammenhang. Hier liegt ein Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau von $r = 0{,}262$ ($p < 0{,}001$) vor. In einer weiteren Korrelationsanalyse lässt sich zwischen der Körperoberfläche und dem Kanülenabschnitt 4 (Distanz ausgehend von der Thoraxoberfläche bis zur Kanülenbiegung) ein Zusammenhang berechnen. Hier liegt ein Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau von $r = 0{,}412$ ($p < 0{,}001$) vor. An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass dieser Zusammenhang wahrscheinlich vor allem durch den Teilabschnitt „Thoraxoberfläche bis äußere Herzspitze“ des Kanülenabschnitts 4 beeinflusst wird. Zwischen der Körperoberfläche und diesem Teilabschnitt liegt nach Kendall-Tau ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}309$ ($p < 0{,}001$) vor. In einer einfachen Korrelationsanalyse lässt sich zusammenfassend zwischen von außen messbaren Körpermaßen und der Herzgröße bzw. der Kanülengröße kein relevanter Zusammenhang feststellen.

Bei einer LVEF, welche die Auswurfleistung des linken Ventrikels darstellt, verbleibt Blut im linken Ventrikel. Im Laufe der Zeit kann der linke Ventrikel gedehnt werden und

die Herzgröße zunehmen. Daher wurde ein Zusammenhang zwischen der LVEF und der Herzgröße, dargestellt als Längs- sowie Querdurchmesser und als Querschnittsfläche, untersucht (s. Abbildung 35 und Abbildung 36).

Zwischen dem Längsdurchmesser in der Diastole und der LVEF beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}23$ ($p < 0{,}001$). In der Systole liegt r bei $-0{,}377$ ($p < 0{,}001$). Dieser Zusammenhang ist schwach bis mittelgradig. Dies lässt vermuten, dass der Längsdurchmesser mit abnehmender LVEF leicht zunimmt.

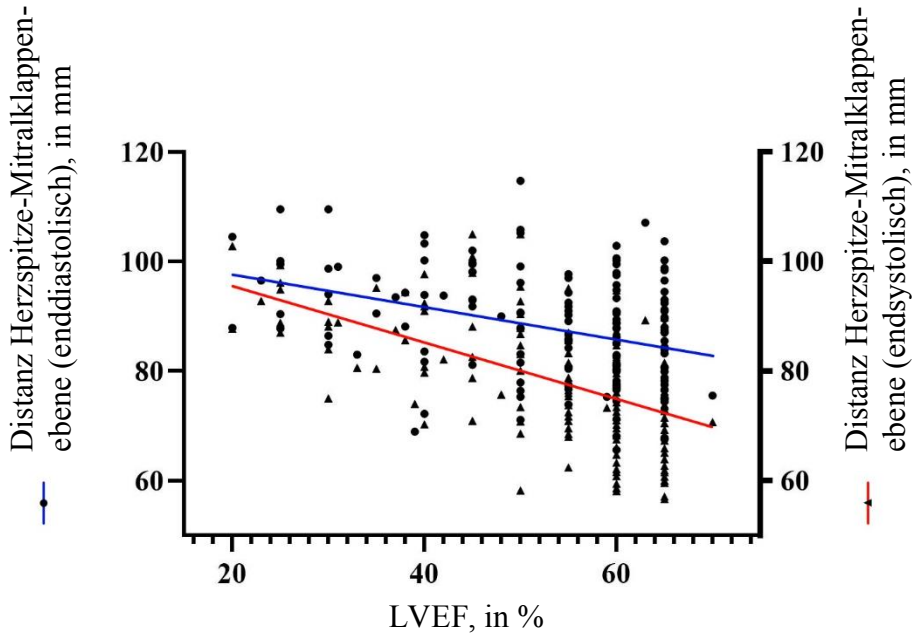

Abbildung 35: Zusammenhang zwischen dem Längsdurchmesser (Distanz von der Herzspitze bis zur Mitralklappenebene) des linken Ventrikels und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Ein größerer Zusammenhang wurde zwischen dem Querdurchmesser und der LVEF festgestellt. Hier liegt während der Diastole ein Korrelationskoeffizient von $r = -0{,}417$ ($p < 0{,}001$) vor. In der Systole beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0{,}504$ ($p < 0{,}001$). Ein noch größerer Zusammenhang liegt zwischen der Querschnittsfläche des linken Ventrikels und der LVEF vor. In der Systole liegt hier der Korrelationskoeffizient bei $r = -0{,}507$ ($p < 0{,}001$). Es lässt sich vermuten, dass bei abnehmender LVEF sich der linke Ventrikel vor allem in seinem Querdurchmesser bzw. Querschnittsfläche vergrößert.

Zusammenfassend zeigt sich ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen der Herzgröße und der LVEF. Die verminderte Auswurfleistung führt zu einer Dilatation des linken Ventrikels. Da diese Dilatation einen größeren Effekt auf den Querdurchmesser

bzw. die Querschnittsfläche als auf den Längsdurchmesser hat, relativiert dies den Einfluss der LVEF auf die Kanülengröße, da der Querdurchmesser für die Wahl der Kanüle keine Relevanz hat. Die Kanülengröße ergibt sich vor allem über den Längsdurchmesser.

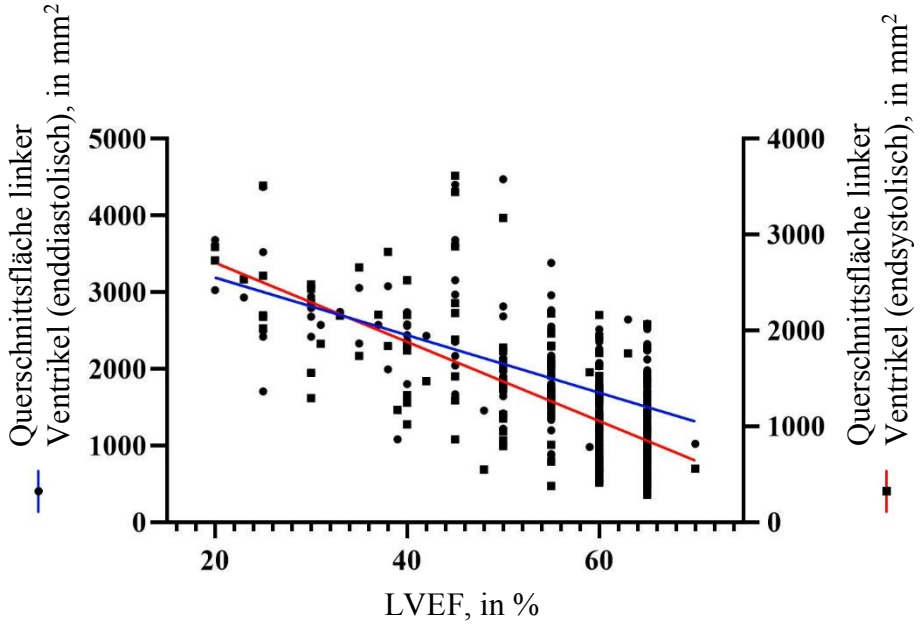

Abbildung 36: Zusammenhang zwischen der Querschnittsfläche des linken Ventrikels und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Bei einer Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und dadurch längerfristig zu einer Dilatation des linken Ventrikels. Daher kann die Überlegung angestellt werden, dass die Herz- bzw. Kanülengröße von der Mitralklappenfunktion beeinflusst wird. In einer Korrelationsanalyse zeigt sich zwischen dem Längsdurchmesser, dem Querdurchmesser, der Querschnittsfläche bzw. dem Kanülenabschnitt 1 und dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz kein eindeutiger Zusammenhang. Der Korrelationskoeffizient liegt in allen Analysen bei maximal r = 0,2.

Tabelle 14 stellt die gesamten Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Körperdatenparametern, der Kanülengröße, der Herzgrößenparametern, der LVEF und der Mitralklappenfunktion nach Kendall-Tau dar.

Tabelle 14: Korrelationsanalyse der Körperdatenparameter, der Kanülengröße, der Herzgrößenparameter, der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und der Mitralklappenfunktion nach Kendall-Tau

	Geschlecht [0 = weiblich, 1 = männlich]	Körper-gewicht [kg]	Körper-größe [cm]	Körper-ober-fläche [m²]	Kanülen-größe [mm]	Herzgröße Diastole/ Längs-durchmesser [mm]	Herzgröße Systole/ Längs-durchmesser [mm]	Herzgröße Diastole/ Querdurch-messer [mm]	Herzgröße Systole/ Querdurch-messer [mm]	Herzgröße Diastole/ Querschnitt [mm²]	Herzgröße Systole/ Querschnitt [mm²]	LVEF [%]	Mitralklappen-insuffizienz [0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer, 4 = Ersatz]
Geschlecht [0 = weiblich, 1 = männlich]	1	0,197 **	0,589 **	0,298 **	0,346 **	0,456 **	0,333 **	0,258 **	0,224 **	0,258 **	0,233 **	- 0,171 *	- 0,098
Körpergewicht [kg]	0,197 **	1	0,302 **	0,870 **	0,082	0,131 *	0,072 **	0,024	0,014	0,022	0,019	0,040	- 0,130 *
Körpergröße [cm]	0,589 **	0,302 **	1	0,439 **	0,223 **	0,321 **	0,229 **	0,242 **	0,198 **	0,235	0,206 **	- 0,061	- 0,024 *
Körperoberfläche [m²]	0,298 **	0,870 **	0,439 **	1	0,122 *	0,184 **	0,117 *	0,073	0,058	0,070	0,066	0,024	- 0,103
Kanülengröße [mm]	0,346 **	0,082	0,223 **	0,122 *	1	0,579 **	0,745 **	0,340 **	0,381 **	0,336 **	0,385 **	- 0,280 **	0,164 *
Herzgröße Diastole/ Längsdurchmesser [mm]	0,456 **	0,131 *	0,321 **	0,184 **	0,579 **	1	0,608 **	0,455 **	0,344 **	0,585 **	0,349 **	- 0,230 **	0,124
Herzgröße Systole/ Längsdurchmesser [mm]	0,333 **	0,072 **	0,229 **	0,117 *	0,745 **	0,608 **	1	0,460 **	0,523 **	0,464 **	0,529 **	- 0,377 **	0,187 **
Herzgröße Diastole/ Querdurchmesser [mm]	0,258 **	0,024	0,242 **	0,073	0,340 **	0,455 **	0,460 **	1	0,616	0,954 **	0,622 **	- 0,417 **	0,206 **
Herzgröße Systole/ Querdurchmesser [mm]	0,224 **	0,014	0,198	0,058	0,381 **	0,344 **	0,523 **	0,616 **	1	0,625 **	0,970 **	- 0,504 **	0,210 **
Herzgröße Diastole/ Querschnitt [mm²]	0,258 **	0,022	0,235 **	0,070	0,336 **	0,458 **	0,464 **	0,954 **	0,625 **	1	0,631 **	- 0,420 **	0,200 **
Herzgröße Systole/ Querschnitt [mm²]	0,233 **	0,019	0,206 **	0,066	0,385 **	0,349 **	0,529 **	0,622 **	0,970 **	0,631 **	1	- 0,507 **	0,206 **
LVEF [%]	0,171 *	0,040	- 0,061	0,024	- 0,280 **	- 0,230 **	- 0,377 **	- 0,417 **	- 0,504 **	- 0,420 **	- 0,507 **	1	- 0,257 **
Mitralklappenfunktion [0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer, 4 = Ersatz]	0,098	- 0,130 *	- 0,024 *	- 0,103	0,164 *	0,124	0,187 **	0,206 **	0,210 **	0,200 **	0,206 **	- 0,257 **	1

* Korrelation ist bei Niveau 0,005 signifikant (zweiseitig), ** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)
n = 153 (Ausnahme bei Körpergewicht, Körpergröße, LVEF und Mitralklappenfunktion wegen fehlender Werte, s. deskriptive Statistik)

Mittels einer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen Körperdaten und der Herzgröße untersucht. Es erfolgte zunächst eine Prüfung der Voraussetzungen der multiplen linearen Regressionsanalyse. Es ist anzumerken, dass zwischen der Herzgröße und den einzelnen Patientendaten (Körpergewicht, Körpergröße und Patientenalter) kein eindeutiger linearer Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Jedoch ergab sich auch kein eindeutiger nicht-linearer Zusammenhang, sodass im Rahmen der explorativen Analyse die multiple lineare Regressionsanalyse verwendet wurde. Für die Regressionsanalyse wurden hinsichtlich des Patientenalters drei Ausreißer ausgeschlossen. Die weiteren Voraussetzungen wurden erfüllt. Die Regressionsanalyse erfolgte nach dem Prinzip einer schrittweisen Regression (stepwise regression). Die ausführliche Prüfung der Voraussetzungen kann aus dem Anhang dieser Arbeit entnommen werden.

Es wurden insgesamt zwei Modelle generiert. In Modell 1 wurde als unabhängige Variable nur das Geschlecht beachtet. Eine leicht bessere Schätzung der Herzgröße gelingt über das Modell 2. In dem Modell 2 wurden als unabhängige Variablen das Geschlecht und das Patientenalter verwendet. Mit diesem Modell können 15,9 % der Streuung der Varianz erklärt werden (korrigiertes $R^2 = 0{,}159$).

Die einzelnen Koeffizienten haben dem Modell nach beide einen signifikanten Einfluss auf die Herzgröße. Der Einfluss des Geschlechtes ist im Vergleich zu dem Einfluss des Patientenalters größer. Beim Geschlecht liegt der standardisierte Koeffizient bei 0,355. Der standardisierte Koeffizient des Alters liegt bei -0,17.

Folgende Regressionsgerade lässt sich formulieren:

$$\hat{y} = 8{,}198x_1 - 0{,}335x_2 + 101{,}517$$
$$(\hat{y} = Herzgr\ddot{o}\ss e, x_1 = Geschlecht, x_2 = Probandenalter)$$

In Tabelle 15 und Tabelle 16 sind die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse (Modell 1) zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 15: Modellübersicht der Regressionsanalyse 1

R^2 *	Korrigiertes R^2	F-Wert **	df ***	Durbin-Watson-Wert
0,171	0,159	14,503 ****	2; 141	1,85

* Bestimmtheitsmaß, ** Prüfgröße der Varianzanalyse, *** df = Freiheitsgrade, **** $p < 0{,}001$

Tabelle 16: Ergebnisse der Koeffizienten der Regressionsanalyse 1

Koeffizient	Nicht standardisiert	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall		standardisiert	Kollinearitätsstatistik	
			Untergrenze	Obergrenze		Toleranz	VIF***
Konstante	101,517 **	12,675	76,46 **	126,58 **			
Geschlecht	8,198 **	1,785	4,67 **	11,73 **	0,355 **	0,983	1,017
Probandenalter	- 0,335 *	0,153	- 0,64 *	- 0,33 *	- 0,17 *	0,983	1,017

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** Variance Inflation Factor

Der erklärte Anteil der Varianz an der Gesamtvarianz ist mit einem Anteil von 0,159 nicht sehr groß. Es sollte somit nicht über das Geschlecht und das Patientenalter auf die Herzgröße geschlossen werden. Die Daten sind für eine Schätzung anhand der aufgestellten Regressionsgerade nicht geeignet. Der nicht erklärte Anteil der Varianz an der Gesamtvarianz ist zu groß, um in der klinischen Anwendung eine verlässliche Vorhersage über die Herzgröße treffen zu können. Die Herzgröße wird durch zu viele unbekannte Einflussfaktoren bestimmt. In die Regressionsanalyse könnten zusätzliche Parameter, die von außen messbar sind, aufgenommen werden, um das Modell zu optimieren. Hierzu zählen die Auswurfleistung des Herzens (LVEF) oder der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Beide Parameter können in der Echokardiographie ermittelt werden. In der durchgeführten Korrelationsanalyse zeigte sich tendenziell ein Zusammenhang zwischen der Herzgröße und der LVEF. Es wurde sich jedoch bewusst gegen die Aufnahme dieser Parameter in die Regressionsanalyse entschieden. Für die Bestimmung dieser Parameter muss ein ähnlich großer Aufwand betrieben werden wie für die Bestimmung der Herzgröße. Der Benefit einer Schätzung der Herzgröße über eine Regressionsanalyse, in die diese beiden Parameter mit einfließen, ist nicht gegeben. Die Herzgröße sollte mittels bildgebender Diagnostik, z. B. Echokardiographie oder Computertomographie, bestimmt werden.

Um zu untersuchen, ob die Kanülengröße anhand der Herzgröße geschätzt werden kann, wurde eine weitere Regressionsanalyse durchgeführt. In diese Analyse wurden dieselben 150 Probanden der vorhergehenden Regressionsanalyse eingeschlossen. Als abhängige Variable wurde die Kanülengröße definiert. Diese wird durch den Parameter „Kanülenabschnitt 1“ repräsentiert. Als unabhängige Variable wurde die Herzgröße definiert. Diese wird durch den Parameter „Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Mitralklappenebene (endsystolisch)“ repräsentiert.

Insgesamt zeigt sich in dieser Regressionsanalyse (Modell 2) ein signifikanter Einfluss der unabhängigen Variable „Herzgröße“ auf die abhängige Variable „Kanülengröße“ ($F = 685,28$, $p < 0,001$). Es können 82,1 % (korrigiertes $R^2 = 0,821$) der Streuung der Gesamtvarianz anhand des Modells erklärt werden.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 17: Modellübersicht der Regressionsanalyse 2

R^2 *	Korrigiertes R^2	F-Wert **	df ***	Durbin-Watson-Wert
0,822	0,821	685,28 ****	1; 148	2,18

* Bestimmtheitsmaß, ** Prüfgröße der Varianzanalyse, *** df = Freiheitsgrade, **** $p < 0,001$

Tabelle 18: Ergebnisse der Koeffizienten der Regressionsanalyse 2

Koeffizient	Nicht standardisiert	Standardfehler	95 % - Konfidenzintervall		standardisiert	Kollinearitätsstatistik	
			Untergrenze	Obergrenze		Toleranz	VIF ***
Konstante	- 7,3 *	2,27 *	- 11,78 *	- 2,82 *			
Herzgröße	0,75 **	0,03 **	0,7 **	0,81 **	0,91 **	1	1

* $p < 0,05$, ** $p = 0,001$, *** Variance Inflation Factor

Als Regressionsgerade lässt sich folgende Gleichung aufstellen:

$$\hat{y} = -7,3 + 0,75x$$
$$(\hat{y} = Kanülengröße, x = Herzgröße)$$

Für die praktische Anwendung der Kanüle sollte die Herzgröße mittels bildgebender Diagnostik bestimmt werden. Die Echokardiographie bietet sich aufgrund schneller Verfügbarkeit und fehlender Strahlenbelastung an. Als Herzgröße sollte die Distanz zwischen der intraventrikulären Herzspitze und der Mitralklappenebene ausgemessen werden. In einem weiteren Schritt könnten die Maße einer fiktiven Kanüle in der Echokardiographie ebenfalls ausgemessen werden. Dafür bietet sich der 5-Kammerblick an. Hier könnte der Kanülenabschnitt 1, der Kanülenabschnitt 2 und der Kanülenwinkel ausgemessen werden. Als Vergleich kann die Kanülengröße über die aufgestellte Regressionsgleichung anhand der ausgemessenen Herzgröße erhoben werden. Diese Methode gewinnt an Relevanz, wenn der 5-Kammerblick nicht dargestellt werden kann. In diesem Fall könnte die Herzgröße in dem 2-bzw. 4-Kammerblick ausgemessen

werden. Die Kanülengröße könnte anschließend anhand der aufgestellten Regressionsgleichung abgeschätzt werden.

Das Modell bietet eine gute Schätzung der benötigten Kanülengröße über die ausgemessene Herzgröße. Primär sollte jedoch die erforderliche Kanülengröße über eine echokardiographische Untersuchung ermittelt werden. Lediglich in Situationen, in denen dies nicht möglich ist, könnte die Kanülengröße über die aufgestellte Gleichung geschätzt werden. Bei klinischer Anwendung der Kanüle sollte der Erfolg der Schätzung in weiteren Studien evaluiert werden. Hierfür würde sich eine bildgebende Diagnostik (Computertomographie) nach Implantation der Kanüle anbieten. Hier kann die Herzgröße genau ermittelt werden. Anschließend könnte ein Vergleich zu der echokardiographischen Messung der Herzgröße durchgeführt werden. Zudem kann eine optimale Kanülengröße in der CT bzw. MRT ausgemessen werden. Es könnte ein Vergleich zwischen der echokardiographisch ausgemessenen Kanülengröße, der geschätzten Kanülengröße und der optimalen Kanülengröße durchgeführt werden.

4.5 Ergebnisse der Kreislaufsimulation

Das optimierte Kanülendesign wurde an der Fachhochschule Dortmund mittels der „SolidWorks“-Software, einer computer aided design (CAD)-Software, als dreidimensionaler virtueller Körper dargestellt und virtuell mittels der „CFX“-Software getestet. Die Flussraten wurden jeweils für das Perfusionslumen und das Drainagelumen separat erhoben. Dieser Teil der Studie wurde in Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund durchgeführt und alle Ergebnisse wurden zur Auswertung freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Mit der finalen Kanüle wird über das Perfusionslumen insgesamt ein Fluss von 5,68 l/min erreicht. Dabei verteilt sich der Fluss auf einen zentralen Anteil über die mittige Öffnung der Kanülenspitze mit 4,02 l/min und einen seitlichen Anteil über die seitlichen Löcher mit 1,66 l/min. Abbildung 37 stellt den Fluss des Perfusionslumens als Volumenstromdiagramm dar. Abbildung 38 zeigt schematisch den Perfusionsfluss an der Kanülenspitze.

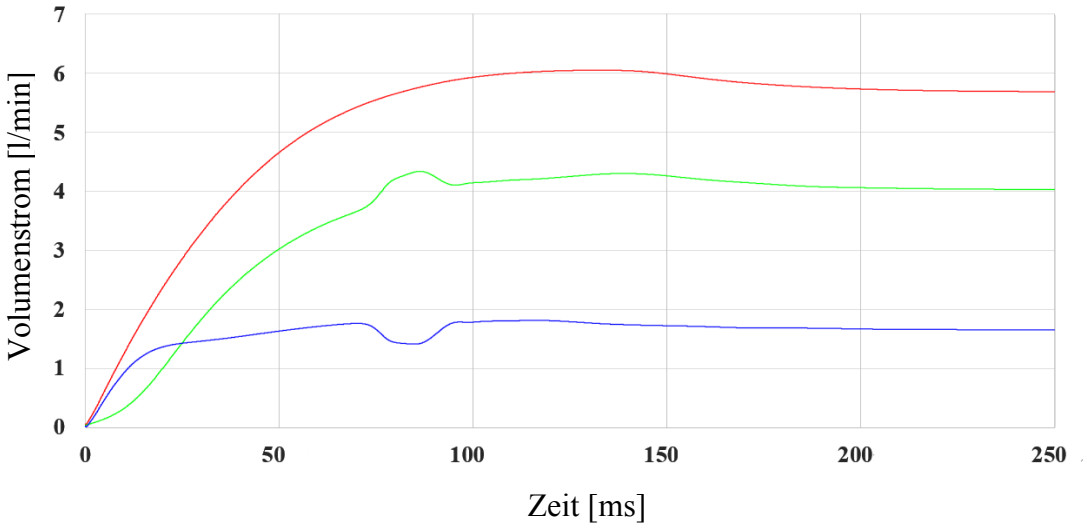

Abbildung 37: Flussraten über das Perfusionslumen

rot = gesamte Flussrate, grün = Flussrate über die zentrale Öffnung, blau = Flussrate über die seitlichen Öffnungen

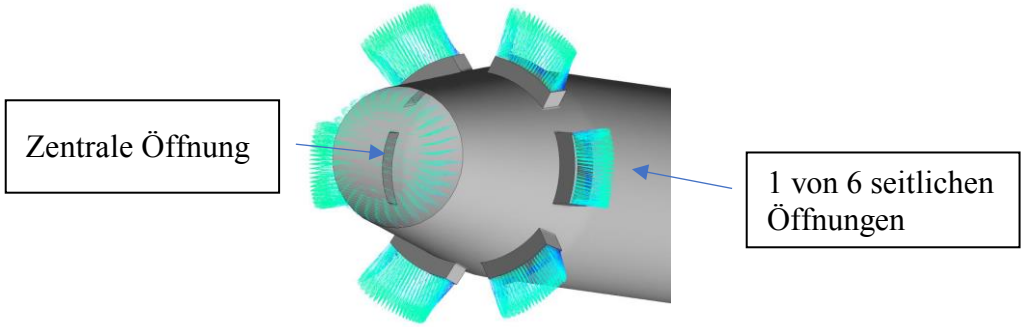

Abbildung 38: Schematische Darstellung des Perfusionsflusses an der Kanülenspitze, nicht maßstabsgetreu

Je nach Kanülenabschnitt fließt das Blut in der Simulation mit einer anderen Geschwindigkeit. Im Kanülenabschnitt 1 wird eine Geschwindigkeit von ca. 4 m/s erreicht. Hinter der Kanülenbiegung, im Kanülenabschnitt 2, wird eine Geschwindigkeit von ca. 1 m/s erreicht (s. Abbildung 39).

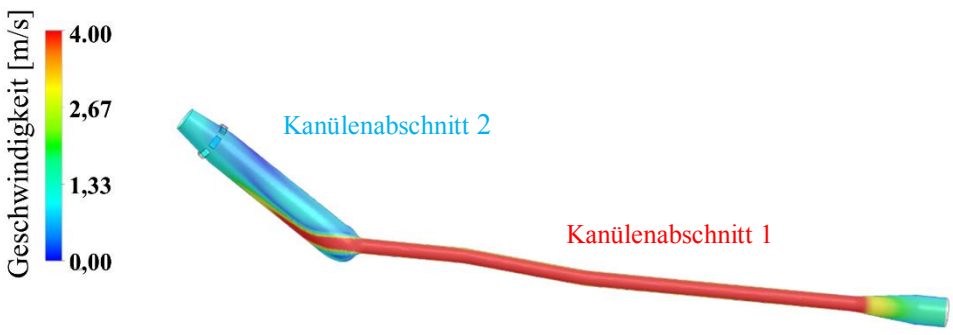

Abbildung 39: Fließgeschwindigkeiten im Perfusionslumen, farbcodiert

In der virtuellen Kreislaufsimulation konnte zudem die Flussrichtung dargestellt werden. Im Kanülenabschnitt 1 fließt das Blut im Perfusionslumen linear. Im proximalen Kanülenabschnitt 2 kommt es zu einer Rezirkulation, da das Blut hier auf Grund des Kanülenwinkels in Turbulenzen gerät. Hierdurch verliert es an Geschwindigkeit. Im distalen Kanülenabschnitt 2 fließt das Blut wieder annähernd linear. Der Blutfluss bleibt im Kanülenabschnitt 2 im Vergleich zum Kanülenabschnitt 1 jedoch langsamer (s. Abbildung 40).

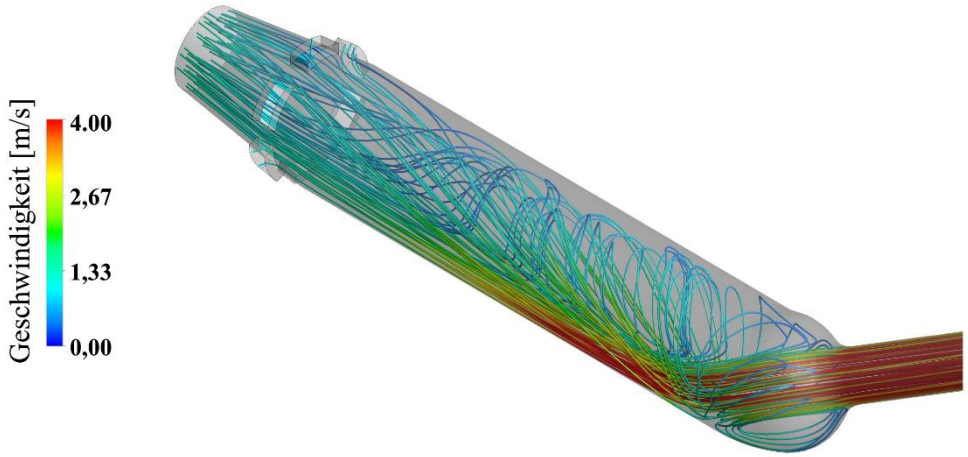

Abbildung 40: Flussrichtung, -geschwindigkeit und Strömungsprofil des Perfusionslumens, farbcodiert

Über die acht Drainagelöcher werden pro Lumen Flüsse zwischen 1,57 l/min und 1,95 l/min erreicht (s. Abbildung 41).

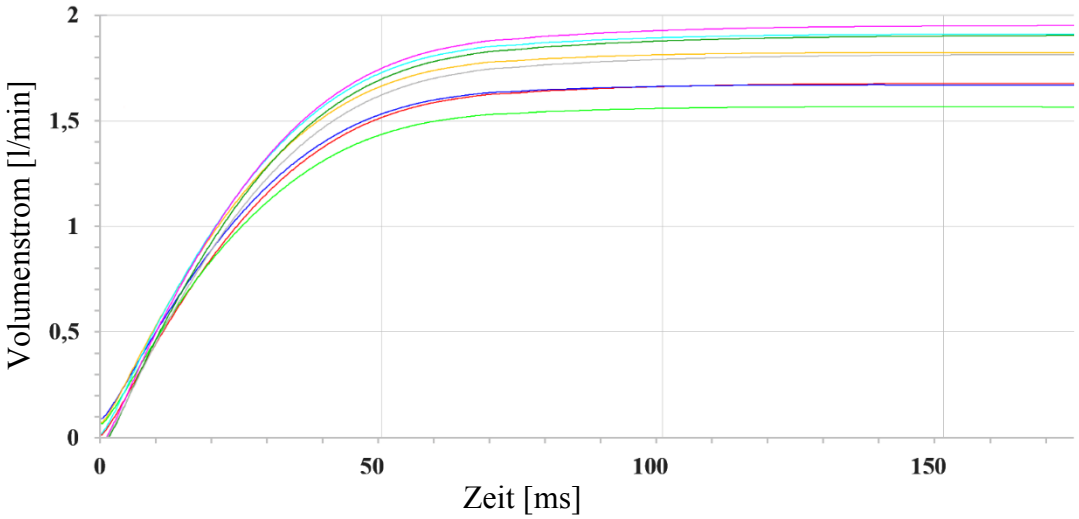

Abbildung 41: Flussraten über die Drainagelöcher 1 - 8
rot = Drainageloch 1, hellgrün = Drainageloch 2, blau = Drainageloch 3, gelb = Drainageloch 4, türkis = Drainageloch 5, pink = Drainageloch 6, dunkelgrün = Drainageloch 7, grau = Drainageloch 8

In der Darstellung des Geschwindigkeitsverlaufes des Drainagelumens lässt sich an zwei Stellen aufgrund eines Strömungsgeschwindigkeitsunterschiedes ein Rezirkulationsrisiko feststellen. Zum einen ist der Übergang von den Drainagelöchern in das Drainagelumen eine kritische Stelle (s. Abbildung 42 und Abbildung 43). Zum anderen bietet der S-förmige Abschnitt des Drainagelumens im Bereich der Zweiteilung der Kanüle ein Rezirkulationsrisiko (s. Abbildung 44). Hier herrschen aufgrund der Kanülenkonfiguration unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeiten. In den blau dargestellten Bereichen ist die Strömungsgeschwindigkeit langsamer, in den gelb bis rot dargestellten Bereichen ist die Strömungsgeschwindigkeit höher. Die Bereiche mit erhöhtem Rezirkulationsrisiko sind in den Abbildungen mit rot umrandet worden.

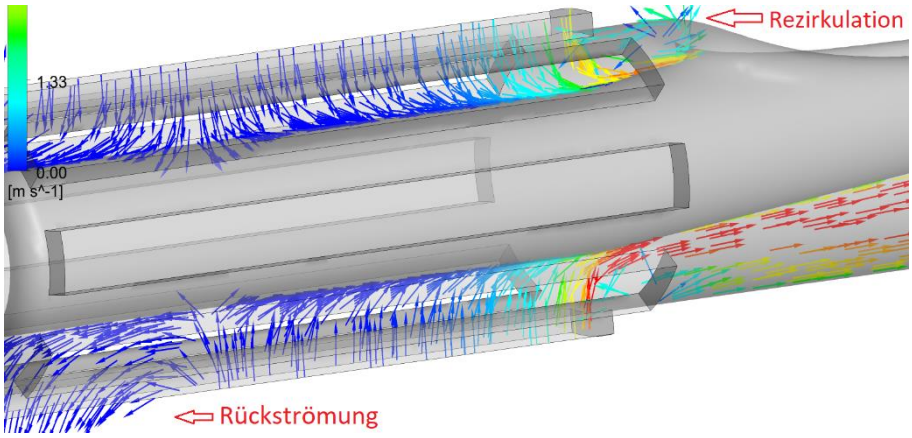

Abbildung 42: Rückströmung und Rezirkulation im Drainagelumen

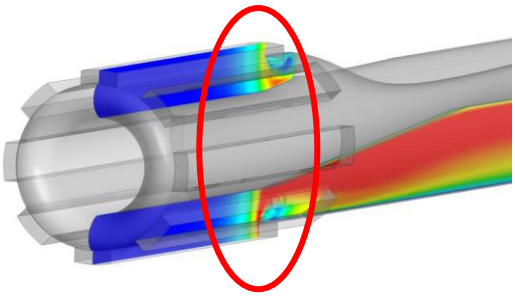

Abbildung 43: Rezirkulationsrisiko im Drainagelumen, Übergang Drainagelöcher zum Hauptlumen

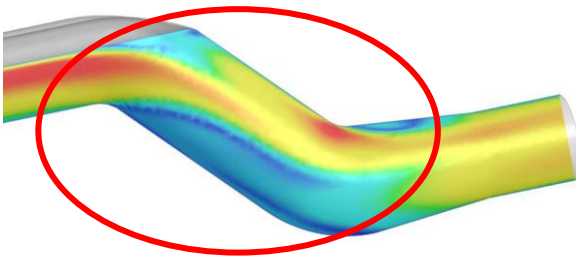

Abbildung 44: Rezirkulationsrisiko im S-förmigen Abschnitt des Drainagelumens

Abbildung 42 zeigt darüber hinaus Rückströmungen im Bereich des Drainagelumens.

In Abhängigkeit von der Herzfunktion und den entsprechenden Druckverhältnissen im linken Ventrikel und in der proximalen Aorta werden verschieden große Flüsse über die Kanüle generiert. Der jeweils physiologische vorherrschende Druck fungiert als Gegendruck der Perfusion. In der Computersimulation wurden zwei stationäre Szenarien untersucht. Im ersten Szenario liegt ein schweres linksventrikuläres Versagen vor. Im zweiten Szenario liegt ein relativ gesunder linker Ventrikel vor. Als Randbedingung wird in beiden Szenarien ein Perfusionsruck, d. h. ein Druck am Kanüleneintritt, von 180 mmHg angenommen. Als Drainagedruck, d. h. als Sog am Drainagelumen am Kanülenende, wird in beiden Szenarien ein Sog von – 12,5 mmHg eingestellt, da bei einer Eintauchtiefe von 10 cm unter diesen Bedingungen ein Fluss von 5 l/min generiert werden kann.

In Szenario 1, welches das linksventrikuläre Versagen darstellt, fließen 4,4 l/min über das Perfusionslumen. In diesem Szenario herrscht ein mittlerer systolischer Druck von 70 mmHg in der Aorta. Bei dem vorliegenden mittleren diastolischen Druck von 40 mmHg wird in der Aorta ein diastolischer Fluss von 5,0 l/min erreicht. In der Simulation wird bei einem mittleren diastolischen linksventrikulären Druck von 20 mmHg ein Drainagefluss von 6,7 l/min erreicht. Über das Drainagelumen fließen in der Simulation 11,5 l/min, wenn im linken Ventrikel ein mittlerer systolischer Druck von 70 mmHg vorliegt. Wird der linke Ventrikel entlastet, werden 5,8 l/min bei einem noch vorherrschenden systolischen Druck von 13 mmHg in der Simulation drainiert. Tabelle 19 fasst die Perfusionsflüsse und die Drainageflüsse in Abhängigkeit von dem physiologischen Gegendruck des Szenario 1 zusammen.

Die Messergebnisse des Szenario 2 können der Tabelle 20 entnommen werden. Hier werden geringere Perfusionsflüsse (systolisch 3,4 l/min, diastolisch 4,3 l/min) und höhere Drainageflüsse (systolisch 14,3 l/min, diastolisch 4,6 l/min) gemessen.

Tabelle 19: Perfusions- und Drainagefluss der Kanüle in Abhängigkeit der physiologischen Druckverhältnisse bei einem schweren linksventrikulären Versagen (Szenario 1)

	Perfusionsdruck 180 mmHg	Drainagedruck – 12mmHg	Fluss (Perfusions-lumen)	Fluss (Drainage-lumen)
Mittlerer systolischer Druck (Aorta)	70 mmHg	-	4,4 l/min	-
Mittlerer diastolischer Druck (Aorta)	40 mmHg	-	5,0 l/min	-
Mittlerer systolischer Druck (LV *)	-	70 mmHg	-	11,5 l/min
Mittlerer diastolischer Druck (LV *)	-	20 mmHg	-	6,7 l/min
Systolischer Druck (LV * entlastet)	-	13 mmHg	-	5,8 l/min

* LV = Linker Ventrikel

Tabelle 20: Perfusions- und Drainagefluss der Kanüle in Abhängigkeit der physiologischen Druckverhältnisse bei einem relativ gesunden Ventrikel (Szenario 2)

	Perfusionsdruck 180 mmHg	Drainagedruck – 12mmHg	Fluss (Perfusions-lumen)	Fluss (Drainage-lumen)
Mittlerer systolischer Druck (Aorta)	110 mmHg	-	3,4 l/min	-
Mittlerer diastolischer Druck (Aorta)	75 mmHg	-	4,3 l/min	-
Mittlerer systolischer Druck (LV *)	-	110 mmHg	-	14,3 l/min
Mittlerer diastolischer Druck (LV *)	-	5 mmHg	-	4,6 l/min

* LV = Linker Ventrikel

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kanüle je nach Gegendruck in der Aorta bzw. im linken Ventrikel unterschiedlich hohe Flussraten generiert. Der Gegendruck ist durch die Arbeitsfähigkeit des linken Ventrikels bedingt. Bei einem relativ gesunden Ventrikel und einer entsprechend großen Auswurfleistung ist der Druck in der Aorta höher als bei einem schwer kranken Herzen mit entsprechend geringer Auswurfleistung. Durch einen höheren Druck in der Aorta kann über die Kanüle ein etwas geringerer Fluss generiert werden. Insgesamt ist der Fluss jedoch immer noch ausreichend, um ein angestrebtes Herzzeitvolumen von ca.5 l/min zu gewährleisten, da sich das Herzzeitvolumen aus einer Addition von Pumpenminutenvolumen und Auswurf des linken Ventrikels berechnet.

Die Blutmenge, die pro Minute durch die Kanüle fließt, ist eine große Stellschraube der ECLS-Systeme. Daher muss ein ausreichender Fluss, der durch die Kanüle fließen kann, gewährleistet sein. Mit den gemessenen Flussraten und Druckverhältnissen scheint eine teilweise bzw. vollständige Übernahme des Herzzeitvolumens möglich. Die Ergebnisse werden im Kapitel 5.2 diskutiert.

In der In-vitro-Kreislaufsimulation herrschte auf Grund der Eintauchtiefe in das Wasserbad ein Gegendruck von 10 cmH_2 (≈ 7,4 mmHg). Der angestrebte Fluss von 5 l/min wurde erreicht. Im arteriellen Schenkel lag der Perfusionsdruck bei 180 mmHg. Der Sog im venösen Schenkel betrug – 37 mmHg. Es wurde als Ziel ein Fluss von 5,1 l/min angestrebt, da das durchschnittliche Herzzeitvolumen des Menschen 5 l/min beträgt. Dieses Ziel konnte mit einer Pumpenrotationsfrequenz von 3077 rpm (rotations per minute) erreicht werden. Der maximale Fluss von 7,9 l/min wurde mit einer Rotationsfrequenz von 5000 rpm für beide Lumen erreicht.

Die künstlichen Kreislaufsysteme (in silico und in vitro) wurden unter Annahme von identischen Perfusions- bzw. Drainagedruckverhältnissen getestet. In silico kann die Kanüle über das Perfusionslumen einen Fluss von 5,6 l/min generieren. Über das Drainagelumen kann hier ein Fluss von 8,1 l/min gewährleistet werden. In vitro ist ein Fluss von 5,1 l/min über das Perfusionslumen möglich. Über das Drainagelumen ist hier ein Fluss von 5,0 l/min möglich. Die Verluste des Flusses im Perfusionslumen könnten aufgrund der Reibung in der Kanüle sowie aufgrund der Schlauchlänge entstehen. Der in vitro gemessene Perfusionsfluss entspricht 91,1 % des in silico gemessenen Flusses. Der Flussunterschied zwischen der In-silico- und der In-vitro-Messung im Drainagelumen entsteht am wahrscheinlichsten durch einen für Sog ungeeigneten Sensor in der In-vitro-Messung. Tabelle 21 stellt die Ergebnisse zusammenfassend dar.

Tabelle 21: Vergleich des Flusses in der Computersimulation und in dem künstlichen Kreislaufsystem

	Perfusionsdruck	Drainagedruck	Fluss (Perfusionslumen)	Fluss (Drainagelumen)
Perfusion (in vitro) *	184 mmHg	-	5,1 l/min	-
Perfusion (in silico) **	184 mmHg	-	5,6 l/min	-
Drainage (in vitro) *	-	-37 mmHg	-	5,0 l/min
Drainage (in silico) **	-	-37 mmHg	-	8,1 l/min
Drainage (in silico) **	-	- 12 mmHg	-	5,0 l/min

* Eintauchtiefe 10 cm, ** 7,4 mmHg

4.6 Ergebnisse der Tierdaten

Es wurden 5 Schweineherzen vermessen. Im Durchschnitt wog ein Schweineherz 348 g ± 37 g. Insgesamt wurden vier anatomische Distanzen ausgemessen. Zudem wurde für jedes Schweineherz eine optimale Kanüle angedacht. Hier wurde jeweils der

Kanülenabschnitt 1, der Kanülenabschnitt 2 und der Kanülenwinkel ausgemessen. Die erhobene deskriptive Statistik kann der Tabelle 22 entnommen werden.

Tabelle 22: Deskriptive Statistik der Schweineherzen (n = 5)

	MW	Median	SD	Min	Max	R
Wanddicke linker Ventrikel *	6	5	2	5	10	5
Distanz Herzspitze – Mitralklappenebene *	88	90	6	78	95	17
Distanz Herzspitze – Aortenklappenebene *	95	95	6	85	100	15
Distanz Herzspitze – Mitralklappensegel *	57	55	6	50	65	15
Kanülenabschnitt 1 (Herzspitze–Kanülenbiegung) *	50	50	6	45	60	15
Kanülenabschnitt 2 (Kanülenbiegung–Kanülenspitze) *	78	80	9	65	90	25
Kanülenwinkel **	132	129	4,6	127	140	13
Herzgewicht ***	348	330	37	314	395	81

* in mm, ** in °, *** in g

Für den Kanülenabschnitt 1 ergibt sich ein Mittelwert von 50 mm ± 6 mm. Kanülenabschnitt 2 ist im Mittel 78 mm ± 9,1 mm lang. Aus diesen beiden Teilabschnitten berechnet sich die insgesamte Kanülenlänge. Hier liegt der Mittelwert bei 128 mm ± 4,5 mm. Der durchschnittliche Kanülenwinkel ist 132 °±4,6 °groß.

5 Diskussion

5.1 Repräsentativität der erhobenen Daten für das perspektivische Patientenkollektiv

Die Probanden wurden aus einem vorbestehenden Datensatz an Herz-CT-Daten zufällig ausgewählt. Diese CT-Untersuchungen wurden als Vorbereitung für eine geplante TAVI bei Aortenklappenstenose durchgeführt. Dadurch muss von einer Stichprobenverzerrung hinsichtlich kardialer Vorerkrankungen ausgegangen werden, da die Probandengruppe kardial vorerkrankte Patienten widerspiegelt. Als Anwendungsbereich der entwickelten Kanüle soll jedoch nicht nur die dekompensierte Aortenklappenstenose gelten. Vielmehr soll sie bei einem kardiogenen Schock, bei einer akuten Herzinsuffizienz, nach herzchirurgischen Eingriffen oder im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation eingesetzt werden. Diese Notfallsituationen können z. B. in Folge eines Herzinfarktes oder einer Herzmuskelentzündung auftreten. Es können langjährig herzerkrankte Patienten als auch kardial kaum vorbelastete Menschen betroffen sein (McDonagh et al.

2021; AWMF 2021). Daher sollten die Kanülengrößen möglichst beide Gruppen abdecken. Durch die höhergradige Aortenklappenstenose kann sich die Morphologie des linken Ventrikels im Lauf der Zeit verändern. Der Herzmuskel kann sich verdicken, um den erhöhten Widerstand der Aortenklappe überwinden zu können. Ist der Widerstand zu groß, bleibt Blut im linken Ventrikel und das Herz weitet sich. Allgemein gesagt kann sich das Herz je nach zugrundeliegender Art der Herzinsuffizienz verändern. In den aktuellen ESC-Leitlinien wird ein Zusammenhang zwischen der Herzgröße und einer bestehenden Herzinsuffizienz beschrieben. Bei der HFpEF oder HFmrEF ist häufig die Herzmuskelwand verdickt. Der linke Ventrikel selbst ist nicht vergrößert (McDonagh et al. 2021). Schlussfolgernd kann dadurch das intraventrikuläre Füllungsvolumen des Herzens vermindert sein. Bei einer dilatativen Kardiomyopathie ist der linke Ventrikel vergrößert (Seferović et al. 2019). Folglich kann die Herzmuskelwand auf Grund der Dehnung des Herzens entsprechend dünner sein. So ist bei beiden Varianten der Herzinsuffizienz die Morphologie des Herzens verändert. Aufgrund dieses Einflussfaktors muss von einer Studienverzerrung ausgegangen werden. Die Probanden spiegeln die Grundgesamtheit daher wahrscheinlich nicht repräsentativ wider.

Um die Daten über die Herzgrößen der Probanden und damit über die Kanülengrößen dennoch allgemeingültig auswerten zu können, werden Daten aus der Literatur zum Vergleich herangezogen. In einer Studie von Hergan et al. (2004) werden Normwerte der Herzhöhlendurchmesser von herzgesunden Probanden (n = 56) beschrieben. Der Längsdurchmesser der Ventrikel wurde in dieser Studie als Strecke zwischen der Herzspitze (intraventrikulär) und der Trennlinie zwischen dem Vorhof und dem Ventrikel definiert. Der Querdurchmesser wurde auf Höhe der Mitte des Längsdurchmessers ausgemessen. Als Normbereich wurde der Median ± doppelte Standardabweichung definiert (Hergan et al. 2004). Diese beiden Parameter sind nahezu identisch zu den Parametern „Distanz von der Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Mitralklappenebene“ und „Durchmesser des linken Ventrikels orthogonal zur Längsachse des Herzens auf Höhe der Papillarmuskelspitzen“ aus dieser Arbeit.

Ein Vergleich der eigenen Messergebnisse mit den Normwerten aus der oben genannten Studie wurde in Tabelle 23 und Tabelle 24 vorgenommen. Da in der Studie von Hergan et al. die Geschlechter getrennt voneinander untersucht wurden, wird auch der Vergleich entsprechend dargestellt.

Tabelle 23: Vergleich Herzdurchmesser der Männer (Hergan et al. (2004)/eigene Messungen)

	Median (Hergan et al./ eigene Messung)	**SD-Abweichung*** (Hergan et al./ eigene Messung)	**Minimum** (Hergan et al./ eigene Messung)	**Maximum** (Hergan et al./ eigene Messung)
Längsdurchmesser (diastolisch) [mm]	100,8/93,1	7,7/8,6	87,5/71,2	118,2/114,7
Längsdurchmesser (systolisch) [mm]	74/84	7,5/11,2	51,5/58,6	84,5/105
Querdurchmesser (diastolisch) [mm]	51,6/46	4,6/8,8	34,1/31,8	60/70,5
Querdurchmesser (systolisch) [mm]	33,8/36	3,6/9,7	25,6/18,5	38,5/62,6

* Standardabweichung

Tabelle 24: Vergleich Herzdurchmesser der Frauen (Hergan et al. (2004)/eigene Messungen)

	Median (Hergan et al./ eigene Messung)	**SD-Abweichung*** (Hergan et al./ eigene Messung)	**Minimum** (Hergan et al./ eigene Messung)	**Maximum** (Hergan et al./ eigene Messung)
Längsdurchmesser (diastolisch) [mm]	90,1/82,2	5,5/8,3	80,7/65,6	103,5/105,8
Längsdurchmesser (systolisch) [mm]	63,9/73,3	9,9/10,1	41,3/47,2	80,3/96,1
Querdurchmesser (diastolisch) [mm]	45,2/52,4	3,4/9,8	38,5/34,2	53,8/77,7
Querdurchmesser (systolisch) [mm]	30,5/44,5	3,5/11,5	25,1/21,9	38,3/68,2

* Standardabweichung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mittelwerte der eigens ausgemessenen Parameter im Normbereich der Studienergebnisse liegen. Eine Ausnahme ist hier der Querdurchmesser der Frauen. Bei diesem Parameter wird der Normbereich in der Diastole um 0,4 mm und in der Systole um 7 mm überschritten. Da der Querdurchmesser für die Definition der Kanülengrößen nicht relevant ist, ist dieser Aspekt insgesamt unrelevant. Der Längsdurchmesser in der Diastole wurde in den CT-Bildern sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern vergleichend zu der Studie kleiner und in der Systole größer ausgemessen. Dieses Ergebnis spricht für einen hypertrophierten linken Ventrikel mit einer eingeschränkten Kontraktilität. Es fällt auf, dass die Verteilung der eigenen Messergebnisse breiter ist als in der Studie. Die Standardabweichung der eigenen Ergebnisse ist bei allen Durchmessern größer. Dies lässt sich vermutlich auf die langjährige zugrundeliegende Herzerkrankung und die entsprechenden Kompensationsmechanismen des Herzmuskels zurückführen. Die Variabilität der Morphologie ist dadurch größer.

In Hinblick auf die Kanülengrößen lässt sich insgesamt folgern, dass die erhobenen Daten trotz der kardialen Vorerkrankung der Probanden nicht wesentlich von den Normwerten von gesunden Probanden abweichen. Da die mittlere Kanülengröße in Abhängigkeit von dem Längsdurchmessers des linken Ventrikels bestimmt wurde und dieser im Normbereich von Herzgesunden liegt, sollten die definierten Kanülengrößen „S“, „M“ und „L“ einen Großteil der Gesamtbevölkerung abdecken.

Als erweiterte Studie könnten die Messungen, die in dieser Arbeit anhand von TAVI-Voruntersuchungen erhoben wurden, an CT-Daten von herzgesunden Probanden durchgeführt werden. So könnte anschließend ein Vergleich der Einteilung der Kanülengrößen durchgeführt werden.

Bei der durchgeführten Studie von Hergan et al. (2004) ist kritisch anzumerken, dass die Anzahl der Probanden mit n = 56 nicht sehr groß ist. Dadurch ist der Einfluss von zufälligen Schwankungen möglich.

Neben der Aortenklappenstenose kann auch die LVEF einen Einfluss auf die Herzmorphologie haben. 30 % der Probanden haben eine verringerte LVEF. Die LVEF gilt bei Männern ab Werten < 52 % und bei Frauen < 54 % als eingeschränkt (Hagendorff et al. 2020). Patienten mit verminderter LVEF werden in der Probandengruppe überrepräsentiert. 35,5 % der Probanden haben eine LVEF von maximal 50 %. Die Prävalenz der HFrEF lag im Jahr 2010 in der Altersgruppe ab 70 Jahren bei unter 10 % (Bundesärztekammer et al. 2019). Da sich in dem Ergebnisteil jedoch schon gezeigt hat, dass eine verminderte LVEF hauptsächlich einen Einfluss auf den Querdurchmesser des linken Ventrikels hat, welcher für die Definition der Kanülengrößen nicht relevant war, scheint der überrepräsentierte Anteil der Probanden mit einer verringerten LVEF hinsichtlich des Herzlängsdurchmessers und dadurch hinsichtlich der Kanülenlänge weniger relevant, als zunächst vermutet. Dies zeigen auch die Erfahrungen der bildgebenden Diagnostik. Um die Dilatation zu quantifizieren, kann der Querdurchmesser des linken Ventrikels ausgemessen werden. Auch hier wird der Längsdurchmesser weniger verwendet (Hergan et al. 2004).

Das durchschnittliche Patientenalter liegt mit 81,2 Jahren deutlich über dem Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Im Jahr 2019 lag das mittlere Alter bei 44,5 Jahren (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung). Die Probanden verteilen sich über die verschiedenen Altersgruppen nicht gleichmäßig. 80 % der

Probanden liegen in der Altersgruppe der 70- bis 90-Jährigen. Es gibt drei Ausreißer mit 20, 30 und 56 Jahren. Diese wurden aus dem Datensatz der deskriptiven Statistik und der Korrelationsanalyse nicht ausgeschlossen. In der explorativen Regressionsanalyse wurden die drei Ausreißer ausgeschlossen, um etwaige Zusammenhänge besser darstellen zu können. Da die ECLS-Kanülen jedoch für Erwachsene aller Altersgruppen einsetzbar sein sollen, ist zunächst auch hier von einer Verzerrung durch das erhöhte Probanden Alter auszugehen. Da in der Studie von Hergan et al. (2004) herzgesunde Probanden unabhängig vom Alter eingeschlossen wurden und die Ergebnisse dieser Arbeit, wie oben ausführlich beschrieben, sich nicht wesentlich zu den Studienergebnissen unterscheiden, scheint der Einfluss des Alters weniger relevant zu sein. Abgesehen davon zeigen Studien, in denen die Anwendung von ECLS-Systemen untersucht wird, dass die Probanden ein vergleichbares Alter zu dem der TAVI-Patienten haben. Blumenstein et al. (2016) untersucht den Outcome einer konventionellen CPR (c-CPR) im Vergleich zu einer CPR, die unter dem Einsatz eines ECLS-Systems (e-CPR) erfolgte. Das durchschnittliche Alter lag in der c-CPR-Gruppe bei 75,29 Jahren (Bereich 67,4 – 79,1 Jahre). In der e-EPR-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 72 Jahren (Bereich 55 – 77,9 Jahre) (Blumenstein et al. 2016).

Das mittlere Alter der Probanden liegt mit 81 Jahren nur leicht oberhalb dieser Studienkohorte. Es lässt sich vermuten, dass Patienten, die ein ECLS-System oder einen Aortenklappenersatz benötigen, häufig in einer ähnlichen Altersgruppe liegen. Generell ist ein hohes Lebensalter keine Kontraindikation für dein Einsatz eines ECLS-Systems. Vielmehr muss der Allgemeinzustand jedes einzelnen Patienten beurteilt werden. Lorusso et al. (2017) vergleichen den Outcome von älteren Patienten (> 70. Lebensjahr) mit dem von jüngeren Patienten (18. bis 70. Lebensjahr), die bei therapierefraktären kardiogenen Schock ein ECLS-System implantiert bekommen haben. Es zeigt sich, dass die älteren Patienten seltener das Krankenhaus lebend verlassen haben (30,5 % im Vergleich zu 43,1 %). Dennoch ist ein ECLS-System häufig die bestmögliche Therapie in beiden Altersgruppen (Lorusso et al. 2017). In Bezug auf die eigenen Daten, zeigt sich, dass auch ältere Menschen von einer ECLS-Implantation bei kardiogenem Schock profitieren können. Demnach sollte auch für die älteren Patienten eine passende Kanülengröße angeboten werden können.

Im Kindes- und Jugendalter kann der Einsatz eines ECLS-Systems generell erwogen werden (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2020).

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten und die daraus entwickelten Kanülengrößen sind ohne weitere Prüfung auf Anwendbarkeit im Kindes- und Jugendalter für Kinder und Jugendliche nicht geeignet.

5.2 Kanülenfunktionalität und Übertragbarkeit der Simulationsergebnisse auf die Realität

Der Blutfluss, der über ein ECLS-System generiert werden muss, ist abhängig von dem residualen Herz-Zeit-Volumen (HZV) des Patienten. Insgesamt muss der Blutfluss ausreichend sein, um eine adäquate Hämodynamik zu gewährleisten. Je geringer die residuale Herzfunktion ist, desto größer muss das Pumpenminutenvolumen sein. Bei vollständigem Herzversagen muss das ECLS-System das gesamte HZV fördern. Als Kontrollparameter dienen folgende Parameter: mittlerer arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck, zentral-/ gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, Diurese und Laktatkonzentration (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2020). Diese Parameter könnten vor allem im Großtierversuch untersucht werden.

Die Ergebnisse der In-silico-Messungen können nicht ohne kritische Überprüfung auf eine In-vivo-Situation übertragen werden. Die Messergebnisse des Drainageflusses der In-silico-Testung mit 14,3 l/min bei einem systolischen Druck von 110 mmHg im Szenario 2 (relativ gesunder Ventrikel) müssen kritisch hinterfragt werden. Bei hohen Druckverhältnissen im linken Ventrikel während der Systole wird in der Simulation vermehrt Blut in das Drainagelumen gedrückt, sodass dadurch ein höherer Blutfluss als im Szenario 1 gemessen wurde. Es ist jedoch äußerst fraglich, ob in vivo durch diesen höheren Druck ein entsprechend hoher Fluss über das Drainagelumen fließt. Es ist eher anzunehmen, dass durch den relativ gesunden Ventrikel eine große Blutmenge in den Körperkreislauf ausgeworfen wird, da dies der Weg des geringsten Widerstandes ist.

Dennoch lässt sich insgesamt festhalten, dass die Kanüle sowohl in vitro als auch in silico den Zielfluss von 5 l/min für beide Lumen gewährleistet. Mit diesem Fluss kann das gesamte HZV übernommen werden. Für beide Lumen wären theoretisch Flüsse von ca. 8 l/min möglich. Die Kanüle könnte bei vollem Perfusionsfluss den vollen Fluss über das Drainagelumen entlasten. Dies ist jedoch nicht von Nöten. Eine Drainage von 1 – 2 l/min ist ausreichend. Das restliche Blut wird über eine konventionelle venöse Kanüle drainiert.

Der Kanülenabschnitt 2 war bei der getesteten Kanüle 65 mm lang. Die finale Kanüle soll einen Kanülenabschnitt 2 mit einer Länge von 62 mm haben. Diese geringe Abweichung sollte auf die Flussraten keinen Einfluss haben. Die Länge des Abschnittes des Kanülenabschnitts 1, in dem die Drainagelöcher liegen, ist bei allen drei Kanülengrößen auf 35 mm festgelegt worden. Diese 35 mm sind bei allen drei Kanülengrößen gegeben. Damit ist gewährleistet, dass der in den Messungen erhobene Perfusionsfluss für alle drei Kanülengrößen gilt. Der Prototyp der Kanüle hat ausgehend von dem arteriellen Konnektorenabschnitt bis zur Kanülenbiegung eine Länge von 180 mm. Für die Distanz „Thoraxoberfläche bis zur Kanülenbiegung“ wurde im Mittel eine Länge von 103 mm ausgemessen. Für die praktische Anwendung (z. B. Konnektierung mit dem Schlauchsystem) wird dieser zusätzliche Spielraum benötigt. Diese größere Strecke sollte jedoch keinen Einfluss auf die Flussraten haben. Zum einen handelt es sich nur um eine geringe zusätzliche Strecke. Zum anderen sind keine kritischen Stellen hinsichtlich Rezirkulation und Turbulenzen zu erwarten, da es sich um eine gerade Verlängerung handelt.

Bei der praktischen Anwendung ist zu beachten, dass bei der Geräteeinstellung grundlegende Voraussetzungen von ECLS-Systemen eingehalten werden. Der Druck des arteriellen Schenkels eines ECLS-Systems sollte auf Grund von Schädigung der Blutbestandteile, z. B. Hämolyse der Erythrozyten, 350 – 400 mmHg nicht überschreiten. Der venöse Sog sollte maximal -300 mmHg betragen (Extracorporeal Life Support Organization 2017). Als Geräteeinstellung kann ein venöser Sog bis -80 mmHg gewählt werden (Merkle et al. 2018). In der Kreislaufsimulation wurde im arteriellen Schenkel ein Druck von 180 mmHg eingestellt. Der Sog im venösen Schenkel betrug -37 mmHg. Somit wurden die Grundvoraussetzungen hinsichtlich der Drücke eingehalten.

Vor klinischer Anwendung eines neuartigen mechanischen Kreislauf-unterstützungssystems wird dieses als Simulation getestet. Hierfür bietet sich zum einen die computerbasierte (in silico) und die künstliche (in vitro) Kreislaufsimulation an. Bei der In-silico-Simulation wird häufig die numerische Strömungsmechanik (englisch: Computational Fluid Dynamics, CFD) verwendet. Bei der In-vitro-Simulation wird das neuartige Konzept in einer HLM getestet. Ein Vergleich der Testergebnisse beider Simulationen kann zur Validierung herangezogen werden (Goodin et al. 2021). Je genauer die physiologischen Bedingungen in dem In-vitro-Kreislauf imitiert werden, umso repräsentativer sind die Ergebnisse über die Hämodynamik, welche durch das

mechanische Kreislaufunterstützungssystem erzeugt wird. Bedingungen, die den physiologischen Gegebenheiten bestmöglich entsprechen, sind notwendig, um hämodynamische bzw. strömungsmechanische Phänomene und deren Folgen auf die Kreislaufsituation verstehen zu können. Zu beachten ist vor allem, dass die einzelnen Komponenten des Kreislaufsimulators den physiologischen Gegebenheiten bestmöglich gleichen. Blut als nicht newtonsche Flüssigkeit sollte durch eine Flüssigkeit, die in der Viskosität und im Temperaturverhalten Blut ähnelt, ersetzt werden. Blutgefäße haben einen gewissen Gefäßwiderstand und eine gewisse Dehnbarkeit, sodass diese Eigenschaften wie der Materialauswahl der Gefäßkomponenten beachtet werden müssen. Gefäßabgänge oder -aufzweigungen müssen bei dem Gefäß-Dummy berücksichtigt werden. Das Herz kann seine Auswurfleistung an den Bedarf anpassen, sodass dies auch durch das Herzmodul gewährleistet sein sollte, um repräsentative Ergebnisse erlangen zu können. Zudem sollten möglichst genaue Messungen über entsprechende Sensoren und Kontrollen (z. B. Ultraschall und MRT) erfolgen können (Gehron et al. 2019). Die Forschungsgruppe des „EMPACS-Projektes" hat ihrem Kenntnisstand nach den ersten menschengroßen Kreislaufsimulator basierend auf flexiblen Gefäßkomponenten entwickelt, mit Hilfe dessen sonographisch und magnetresonanztomographisch komplexe Flussphänomene dargestellt und quantifiziert werden können. Es zeigten sich hinsichtlich der Pulsatilität, der Herzauswurfleistung und der Perfusion von organversorgenden Blutgefäßabgängen vergleichbare Ergebnisse zu den physiologischen Bedingungen. Zudem zeigte sich vergleichend zu CFD-Studien ein über eine längere Zeitspanne anhaltender simulierter Fluss, mit der Möglichkeit in Echtzeit hämodynamische Veränderungen bis in die Grenzzonen der physiologischen Bedingungen vorzunehmen. Anzumerken ist jedoch, dass nicht alle anatomischen Gegebenheiten wie die Windkesselfunktion der Aorta und regulierende Feedback- Mechanismen des menschlichen Körpers beachtet worden sind (Gehron et al. 2019). Der Einsatz der neuartigen Kanüle in diesem In-vitro-Kreislaufsystem wäre erstrebenswert.

In einer Studie von Goodin et al. (2021) wird ein Vergleich zwischen CFD-Simulationen und In-vitro-Messungen eines künstlichen Kreislaufunterstützungssystems in Abhängigkeit von der Rotationsfrequenz der Rotationspumpe aufgestellt. Hier zeigt sich je nach Rotationsfrequenz ein übereinstimmendes Ergebnis mit einer Varianz von 3,5 % bis 6,5 %. Mit Hilfe von CFD-Analysen werden die Fließeigenschaften detailliert

dargestellt, sodass Abschnitte mit Verbesserungspotential erkennbar werden (Goodin et al. 2021).

Schlussfolgernd ergibt sich, dass die Kanülenfunktionalität auf Grund der vergleichbaren Ergebnisse in zwei verschiedenen Simulationsarten ausgiebig getestet wurden. Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse auch in vivo reproduziert werden können.

5.3 Größeneinteilung der Kanülen

Aus Gründen der praktischen Anwendung kann nur eine begrenzte Anzahl an Kanülengrößen produziert werden. Daher werden zunächst drei verschiedene Kanülengrößen definiert. Um diese drei Größen sinnvoll zu definieren, werden verschiedene Varianten der Einteilung der Kanülengrößen verglichen. Zudem werden die Varianten in Zusammenhang mit den ausgemessenen Herzgrößen gestellt.

Die Unterschiede hinsichtlich der Größeneinteilung beziehen sich zum einen auf die Abdeckungsbereiche der einzelnen Kanülengröße (Spannweite 5 mm vs. 10 mm pro Kanülengröße). Je größer der gesamte Abdeckungsbereich, desto mehr Probanden können mit einer passenden Kanüle versorgt werden, desto ungenauer ist jedoch die individuelle Passgenauigkeit. Zum anderen wurde eine überlappende vs. eine nicht überlappende Interaktion zwischen zwei Kanülengrößen verglichen. Ein Vorteil von überlappenden Abdeckungsbereichen ist, dass für einen Patienten zwei verschiedene Kanülengrößen als passend gelten und sich individuell für eine Kanülengröße entschieden werden kann. Ein Nachteil ist, dass der gesamte Abdeckungsbereich der drei Kanülengrößen geringer ist. Es könnte sein, dass für einige Patienten keine Kanülengröße in Frage kommt, da ihre Herzgrößen außerhalb des Abdeckungsbereiches liegen.
So ergeben sich vier Verschiedene Varianten, welche in Tabelle 25 verglichen werden.

- **Variante 1**: Abdeckungsbereich von 10 mm pro Kanülengröße und nicht überlappende Abdeckungsbereiche zwischen zwei Kanülengrößen
- **Variante 2**: Abdeckungsbereich von 5 mm pro Kanülengröße und nicht überlappende Abdeckungsbereiche zwischen zwei Kanülengrößen
- **Variante 3**: Abdeckungsbereich von 10 mm pro Kanülengröße und überlappende Abdeckungsbereiche zwischen zwei Kanülengrößen
- **Variante 4**: Abdeckungsbereich von 5 mm pro Kanülengröße und überlappende Abdeckungsbereiche zwischen zwei Kanülengrößen

Tabelle 25: Übersicht möglicher Kanülengrößen mit unterschiedlichen Abdeckungsbereichen

	Abdeckungs-bereich	Kanülengröße „S“, Abdeckungsbereich von/bis	Kanülengröße „M“, Abdeckungsbereich von/bis	Kanülengröße „L“, Abdeckungsbereich von/bis
Nicht überlappende Abdeckungsbereiche				
Variante 1	10 mm (± 5 mm größer/kleiner ausgehend von Kanülengröße)	41 mm, 36 mm/46 mm	51 mm, 46 mm/56 mm	61 mm, 56 mm/66 mm
Variante 2	5 mm (± 2,5 mm größer/kleiner ausgehend von Kanülengröße)	46 mm, 43,5mm/48,5 mm	51 mm, 48,5 mm/53,5 mm	56 mm, 53,5 mm/58,5 mm
Überlappende Abdeckungsbereiche				
Variante 3	10 mm (± 5 mm größer/kleiner ausgehend von Kanülengröße)	46 mm, 41 mm/51 mm	51 mm, 46 mm/56 mm	56 mm, 51 mm/61mm
Variante 4	5 mm (± 2,5 mm größer/kleiner ausgehend von Kanülengröße)	48,5 mm, 46 mm/51 mm	51 mm, 48,5 mm/53,5 mm	53,5 mm, 51 mm/56 mm

Mit der Variante 1 können 90 % der Probanden mit einer passenden Kanülengröße versorgt werden (4. Perzentile = 36 mm, 94. Perzentile = 66 mm). Mit der Variante 2 können 54 % der Probanden mit einer passenden Kanülengröße versorgt werden (22. Perzentile = 43,8 mm, 76. Perzentile = 58 mm). Mit der Variante 3 können 70 % der Probanden mit einer passenden Kanülengröße versorgt werden (13. Perzentile = 41 mm, 83. Perzentile = 61 mm). Mit der Variante 4 können 40 % der Probanden mit einer passenden Kanülengröße versorgt werden (27. Perzentile = 46 mm, 67. Perzentile = 56 mm).

Variante 1 und Variante 3 bieten den insgesamt größten Abdeckungsbereich. Variante 3 bietet zwischen zwei aneinandergrenzenden Kanülengrößen (zwischen „S“ und „M“, sowie zwischen „M“ und „L“) beide Größen als Option an. An den äußeren Randbereichen der Größen „S“ und „L“ verhält sich Variante 3 wie Variante 1. Für die kleinsten und für die größten Herzen kann auf eine Kanülengröße mit 5 mm Differenz zur optimalen Kanülengröße zurückgegriffen werden. Da bei der Variante 3 durch den überlappenden Abdeckungsbereich 20 % weniger Probanden mit einer passenden Kanülengröße versorgt werden können, wurde sich für die Variante 1 entschieden.

Bei nicht überlappenden Abdeckungsbereichen hat der behandelnde Arzt weniger Spielraum. Lediglich an der Grenzzone zwischen zwei Kanülengrößen, kann er sich zwischen zwei Kanülen entscheiden. Für alle anderen Herzgrößen wäre eine Kanülengröße streng definiert. Individuell könnte sich dennoch für eine andere Größe entschieden werden.

Aufgrund der nicht überlappenden Abdeckungsbereiche entsteht für den einzelnen Patienten eine Abweichung von maximal 5 mm zur optimalen Kanülengröße. Dies entspricht bei der Kanülengröße „S“ 12 % des Kanülenabschnitts 1, bei der Kanülengröße „M“ 10 % des Kanülenabschnitts 1 und bei „L“ 8 % des Kanülenabschnitts 1. Der Kanülenabschnitt 1 hat zwischen dem Minimum und dem Maximum im Mittel eine Spannweite von 16,7 mm ± 3,3 mm. Ab der 10. Perzentile aufwärts liegt diese Spannweite bei mindestens 12,6 mm. Daher ist davon auszugehen, dass eine Abweichung von der optimalen Kanülengröße von 5 mm durch die anatomischen Gegebenheiten des linken Ventrikels abgedeckt ist. Aus anatomischer Sicht spricht daher nichts gegen die nicht überlappenden Abdeckungsbereiche. Als großer Vorteil ergibt sich, dass insgesamt mehr Patienten mit einer passenden Kanüle versorgt werden können.

In der praktischen Anwendung könnte sich zeigen, dass der Abdeckungsbereich der einzelnen Kanülengröße zu groß ist bzw. überlappende Abdeckungsbereiche von zwei Kanülengrößen für die Flexibilität in der individuellen Kanülenauswahl notwendig sind. Daher sollte die zum aktuellen Zeitpunkt getroffene Einteilung in Anwendungsstudien kritisch hinterfragt werden. Hier könnte sich zeigen, dass eine andere Einteilung notwendig ist. Entsteht durch diese andere Einteilung ein insgesamt geringerer Abdeckungsbereich, müsste überlegt werden, ob eine größere Anzahl an Kanülengrößen angeboten werden muss.

5.4 Limitationen des geplanten Kanülierungskonzeptes

Bisher wurde die neuartige Kanüle nur in Simulationen getestet. Langfristig soll sie jedoch zur klinischen Anwendung kommen, sodass als nächster Schritt eine In-vivo-Simulation im Großtierversuch erfolgen muss. Dennoch bleiben im Falle einer nachgewiesenen in vivo Funktionsfähigkeit Herausforderungen, welche es zu lösen gilt, bevor eine klinische Anwendung am Menschen erfolgt.

Es wurde der Fragestellung nachgegangen, ob anhand von Körperdaten wie Körpergröße, Körpergewicht und der daraus berechneten Körperoberfläche sowie anhand von Alter und

Geschlecht auf die Herzgröße und damit auf die Kanülengröße geschlossen werden kann. Diese Hypothese beruht auf Erfahrungen anderer kardiologischer Untersuchungen. In der Literatur werden bei echokardiografischen Untersuchungen die Herzmasse, der Durchmesser und das Volumen der Herzhöhlen absolut und relativ zu der Körperoberfläche angegeben. Durch diesen Index können Messwerte besser verglichen werden (Flachskampf und Angermann 2011; Galderisi et al. 2017; Lang et al. 2006). Es wurde bereits der Zusammenhang von Herzgröße und Körperoberfläche untersucht. Lang et al. (2006) zeigen einen zunehmenden linksventrikulären enddiastolischen Längsdurchmesser mit zunehmender Körperoberfläche. Auch das Alter und das Geschlecht haben in der Literatur einen Zusammenhang mit der Herzgröße. Mit steigendem Lebensalter nimmt das Herzvolumen ab (Lang et al. 2006). Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Herzgröße lässt sich ebenso in der Literatur finden. Männer haben im Durchschnitt ein größeres Herz als Frauen (Flachskampf und Angermann 2011; Hergan et al. 2004). In Teilen konnten diese Ergebnisse aus der Literatur in dieser Arbeit reproduziert werden:

- Männer haben im Vergleich zu Frauen tendenziell größere Herzen.
- Die benötigte Kanülengröße ist mit zunehmendem Lebensalter tendenziell kleiner.

Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und der Herz- bzw. Kanülengröße gezeigt werden. Hierfür könnten herzmorphologische Veränderungen aufgrund der Aortenklappenstenose ursächlich sein. Ein hypertrophierter linker Ventrikel hat einen verminderten Herzbinnenraum. Es lässt sich ein gewisser Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und dem Kanülenabschnitt 3 (Distanz von der äußeren Herzspitze bis zur angedachten Kanülenbiegung) zeigen. Hier lässt sich vermuten, dass die Summe aus Herzmuskel und Ventrikellumen bei einem hypertrophierten Herzen der eines gesunden Herzens ähnelt. Da in die Berechnungen ebenso pathologisch erweiterte Herzen einbezogen wurden, könnte dies erklären, wieso der Zusammenhang nicht noch größer ist.

Zusammenfassend lässt sich von außen nicht beurteilen, ob die Herzgröße normwertig oder der Herzmuskel hypertroph oder dilatiert ist. Daher kann anhand der Körperoberfläche nicht auf die Herzgröße und damit nicht auf die Kanülengröße geschlossen werden. Hilfestellungen über Geschlecht und Alter sind ebenfalls nur Tendenzen und keinesfalls wegweisende Kriterien für die Kanülengrößenwahl. In der

Regressionsanalyse konnte kein ausreichend aussagekräftiges Ergebnis dargestellt werden, um in der praktischen Anwendung die Kanülengröße mit Hilfe der Regressionsgleichung auszuwählen. So muss vor jeder Implantation mit Hilfe von bildgebenden Verfahren eine passende Kanüle ausgewählt werden, da die richtige Kanülengröße eine große Rolle hinsichtlich des Erfolges der Kreislaufunterstützung spielen wird. Als primäre Bildgebung zur Darstellung des linken Ventrikels ist eine transthorakale Echokardiographie zu empfehlen. Entsprechende Untersucher-qualifikation ist hierfür Grundvoraussetzung. Die Vorteile einer Echokardiographie im Vergleich zu einer Computertomographie oder einer Magnetresonanztomographie sind, dass sie schnell durchführbar, mobil und preiswert ist. Zudem sind keine Kontraindikationen bekannt. In Notfallsituationen wird der Umfang der Echokardiographie gezielt auf die wesentlichen Aspekte, die für die Beantwortung der Fragestellung benötigt werden, reduziert (Hagendorff et al. 2020).

In einem apikalen 2- oder 4-Kammerblick kann die Längsachse des linken Ventrikels im vollen Ausmaß dargestellt werden. In einem apikalen 5-Kammerblicke kann zusätzlich der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT) und die Aortenklappe dargestellt werden. Da der Kanülenabschnitt 1 die Größe der Kanüle bestimmt, muss dieser bestmöglich ausgemessen werden. Der Untersucher sollte in einem apikalen 2-oder 4-Kammerblick eine Distanz ausgehend von der intraventrikulären Herzspitze ausmessen, die mittig im linken Ventrikel liegt und in Richtung Mitralklappenebene zieht. Diese Strecke sollte unterhalb der Mitralklappensegelränder enden. In einem 5-Kammerblick könnte neben dem Kanülenabschnitt 1 zusätzlich der Kanülenabschnitt 2 und der Kanülenwinkel ausgemessen werden. In dieser Darstellung könnte der Untersucher die Kanüle am besten rekonstruieren und die bestmöglich passende Kanülengröße auswählen.

Falls die Untersuchungsbedingungen nicht zufriedenstellend sind und die optimale Kanülengröße nicht ausgemessen werden kann, sollte zumindest die linksventrikuläre Länge ausgemessen werden. Anschließend kann die Kanülengröße, wie in der Regressionsanalyse 2 beschrieben, relativ gut geschätzt werden.

Wird der Patient ohnehin computertomographisch, z. B. im Rahmen eines Polytraumas, untersucht, kann die Kanülengröße auch hier ausgemessen werden. Optimalerweise würde eine ähnliche Ebene zu der verwendeten Standardebene zum Ausmessen eingestellt werden, in der der linke Ventrikel in seinem vollen Ausmaß abgebildet ist.

Als Problem hinsichtlich der weiteren Entwicklung und klinischen Anwendung der neuartigen Kanüle ergibt sich, dass die neuartige Kanüle in Notfallsituationen zum Einsatz kommen soll. Hier besteht das ethische Problem, dass die potentiellen Patienten nicht einwilligungsfähig sind. Eine bisher nur in künstlichen Kreislaufsimulationen und in Großtierversuchen getestete Kanüle kann ohne entsprechende Einwilligung des Betroffenen nur fraglich am Menschen eingesetzt und angewandt werden. Die zu erwarteten Vorteile des neuartigen Kanülierungssystems stehen dem Risiko von Komplikationen bei fehlender klinischer Routineanwendung gegenüber. Ohne klinische Anwendung kann die extrakorporale Kreislaufunterstützung und damit der medizinischen Versorgung der Bevölkerung jedoch langfristig nicht verbessert werden. In Anbetracht der verschiedenen Ursachen einer akuten Herzinsuffizienz ergäbe sich eine Situation, in der der individuelle Patient über die Möglichkeit, die Vorteile und Risiken der neuartigen Doppellumenkanüle theoretisch aufgeklärt werden könnte. Bei vorbestehender chronischer Herzinsuffizienz könnte der Patient vorsorglich über eine akute Dekompensation und entsprechend notwendige intensivmedizinische Versorgung aufgeklärt werden. Hier bestünde die Möglichkeit einer Einwilligung zu der neuartigen Kanülierungsform. Der Aufwand und die Umsetzung scheinen jedoch sehr groß, da nicht vorhergesagt werden kann, welcher Patient mit chronischer Herzinsuffizienz potentiell in Zukunft akut dekompensiert. Zudem besteht selbst nach erfolgter Aufklärung und Zustimmung das Risiko, dass diese Informationen nicht dem akut versorgenden Krankenhaus vorliegen. Als Möglichkeit könnte der mutmaßliche Patientenwille über die Angehörigen erfragt werden bzw. eine Entscheidung nach Aufklärung der Angehörigen über Vor- und Nachteile der Kanülierungssysteme getroffen werden.

Für die Anwendung der neuartigen Kanüle ist ein apikaler Zugang zum Herzen notwendig. Als Anhaltspunkt könnte auf die Erfahrungen der transapikalen TAVI zurückgegriffen werden und multimorbide Patienten mit einem schlechten Gefäßzustand (z. B. bei Porzellanaorta oder peripher arterielle Verschlusskrankheit) bevorzugt mit einer transapikalen ECLS-Kanüle versorgt werden (Dewey et al. 2013). Daher wird im Rahmen des neuartigen Kanülierungssystems auf die Erfahrungen der transapikalen TAVI zurückgegriffen.

Der transapikale Zugangsweg bietet Vorteile wie z. B. eine kurze Distanz von der Punktionsstelle bis zum Ort der Intervention mit der Möglichkeit einer exakten Positionierung sowie die Möglichkeit des Einführens größerer Schleusen (Ziegelmueller

et al. 2015). Dennoch kann der transapikale Zugangsweg noch optimiert werden, da er aktuell mit einer operativen Freilegung der Herzspitze verbunden ist. Hierdurch bleibt der zeitliche, apparative und personelle Aufwand nicht unerheblich. Zum anderen ist das Risiko für Komplikationen wie Infektionen und Blutungen weiterhin hoch. Blutungen in diesem Operationsgebiet können lebensbedrohlich sein und bei Risiko einer Perikardtamponade eine Re-Thorakotomie zur Folge haben (Ferrari et al. 2017; Ziegelmueller et al. 2015). Jedoch ist anzumerken, dass die Implantation eines ECLS-Systems in Situationen des kritischen Herz-Kreislaufversagens erfolgt, sodass derartige Komplikationen akzeptiert werden sollten.

Perspektivisch soll der Zugangsweg vereinfacht werden. Ziel könnte es sein, dass die Kanüle über eine perkutane Punktion in den linken Ventrikel eingebracht wird. Durch den verminderten Aufwand wird zum einen der apparative und personelle Aufwand geringer. Zum anderen ist anzunehmen, dass medizinische Komplikationen seltener auftreten. Insgesamt würde sich dadurch die Anwendbarkeit vergrößern.

Als idealer apikaler Zugangsweg gilt ein minimaler Hautschnitt von weniger als 3 cm Länge, über den das System eingeführt werden kann, ohne dass zusätzlich eine Rippenspreizung notwendig ist. Im Rahmen der transapikalen TAVI wird ein vereinfachter Zugangsweg bei herzchirurgisch voroperierten Patienten bereits angewendet. Hier soll auf die vollständige Präparation der Herzspitze verzichtet werden. Alternativ kann lediglich eine schlitzförmige Inzision durchgeführt werden. Im Anschluss kann mit der Einführschleuse punktiert werden (Ziegelmueller et al. 2015). An diese Erfahrungen anknüpfend, könnte eine perkutane Punktion etabliert werden.

Postinterventionell gibt es bei der transapikalen TAVI verschiedene Möglichkeiten, um die Herzspitze wieder zu verschließen. Zum einen können spezielle Nahtmethoden angewandt werden, welche präinterventionell vorbereitet wurden und nach Entfernung der Schleuse zugezogen werden. Am häufigsten wird hier die Tabaksbeutelnaht angewendet. Daneben gibt es spezielle Verschlusssysteme, die basierend auf einer Naht oder nahtlos funktionieren. Als Beispiel gibt es spiralen-, kappen- und schirmförmige Verschlüsse (Ziegelmueller et al. 2015). Ausgehend von diesen Verschlusssystemen könnte ein Verschlusssystem für die transapikale ECLS-Kanüle Entwickelt werden. Als wesentlicher Unterschied zur transapikalen TAVI verbleibt bei einem transapikalen ELCS-System die Kanüle in der Herzspitze, sodass das Verschlusssystem sowohl am Herzmuskel als auch an der Kanüle befestigt werden und entsprechend abdichten muss.

Bei dem idealen Verschlusssystem sollte möglichst wenig Fremdmaterial bei sicherem Halt und optimaler Abdichtung im Körper verbleiben (Ziegelmueller et al. 2015).

Präinterventionell kann mittels bildgebender Diagnostik der Zugangsweg geplant und ein optimales Punktionsfenster definiert werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass keine bisher verwendete Diagnostik die Qualität des Herzmuskelgewebes darstellen kann. Ein fragiles Myokard im Bereich der Punktionsstelle kann entsprechend zu einem erhöhten Komplikationsrisiko führen (Ziegelmueller et al. 2015). Bei der transfemoralen Kanülierungsform hingegen kann ein desolater Gefäßstatus computertomographisch dargestellt und das Risiko entsprechend abgeschätzt werden.

Aus bisherigen Studien ist der transapikale Zugangsweg im Vergleich zu dem transfemoralen Zugangsweg für Hochrisikopatienten besonders geeignet. Vor allem bei Porzellanaorta und peripherer arterieller Verschlusskrankheit eignet sich dieser Zugangsweg. Obwohl der transapikale Zugang häufiger bei multimorbiden Patienten genutzt wird, ist die Krankenhausmortalität im Vergleich zu dem transfemoralen Zugang nicht erhöht (Kappert et al. 2011; Ferrari et al. 2017).

Die Echokardiographie wird in der perspektivischen praktischen Anwendung der Kanüle ein wichtiger Bestandteil sein. Nachdem eine passende Kanülengröße ausgewählt wurde, kann die Punktionsrichtung echokardiographisch evaluiert werden. Die erhobenen Daten bezüglich der Punktionsrichtung in Frontal- und Transversalebene können hierbei als Richtlinie dienen. In der Literatur wird eine Punktion in Richtung der rechten Schulter beschrieben (Kofler et al. 2019). Genauere Daten sind in der Literatur nicht zu finden.

Die neuartige Doppellumen-ECLS-Kanülierungsform wurde mit konkreten Anforderungen, Erwartungen und Vorteilen konzipiert und entwickelt. Dennoch bleiben zum aktuellen Zeitpunkt Limitationen bestehen. Als Beispiel wurde zuletzt die Thematik des bisher noch invasiven Eingriffes ausführlich erläutert. Diese Limitation könnte sich aber durch entsprechende Weiterentwicklung des Kanülierungskonzepts relativieren. Als bleibender Aspekt stellt sich die hohe Invasivität des transapikalen Zugangs dar. Das Herz ist ein lebenswichtiges Organ. Komplikationen wie Infektionen, Blutungen oder Wandruptur sind entsprechend gravierend. Zudem bleiben grundlegende Komplikationen bei Verwendung von Fremdmaterialien wie z. B. Infektionen und thromboembolische Ereignisse bestehen. Stabilisiert sich der Zustand des Patienten, kann der Patient von der mechanischen Kreislaufunterstützung entwöhnt werden, und die Kanüle ist zu entfernen

(ECLS-Weaning). In Annahme, dass die Kanüle zunächst in einem operativen Setting implantiert wird, ist folgend eine operative Entfernung mit Verschluss der Herzspitze und des Brustkorbs notwendig. Entsprechend besteht hier ein erneuter apparativer und personeller Aufwand. Zudem muss erneut mit Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und Gewebe- bzw. Nervenschäden gerechnet werden.

5.5 Vergleich von Patientendaten und Tierdaten

Damit die Kanüle in Tierversuchen in vivo getestet werden kann, muss eine Kanüle produziert werden, welche für das durchschnittliche Schweineherz eine passende Größe hat. Diese Kanüle muss mit den menschlichen Kanülen verglichen werden. Größere Abweichungen könnten die Fließeigenschaften verändern. Damit wäre die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Tierversuchen auf den Menschen eingeschränkt.

In der deskriptiven Analyse der Schweineherzen zeigen sich im Vergleich zu den menschlichen Herzen für den Kanülenabschnitt 1 ähnliche Messergebnisse. Für die Schweine könnte hier die Kanülengröße „M“ verwendet werden. Der Kanülenabschnitt 2 müsste für die Schweineherzen länger sein. Für das menschliche Herz ist eine Länge von 62 mm passend. Für die Schweineherzen könnte eine Länge von 75 mm passend sein. Sowohl der Mittelwert als auch der Median sind größer als 75 mm. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Kanülenspitze nicht an der Aortenwand anliegen darf, um die Funktionalität der Kanüle gewährleisten zu können. Für kleine Herzen ist das bei einem zu langen Kanülenabschnitt 2 ein Risiko. Für die Funktionalität der Kanüle ist es vor allem wichtig, dass die Kanülenspitze über die Aortenklappenebene hinausragt und im Aortensinus zum Liegen kommt. Daher kann auch bei größeren Herzen eine kleinere Kanüle angewendet werden. Der durchschnittliche Kanülenwinkel ist bei den Schweineherzen größer als der Kanülenwinkel von 123 ° des finalen menschlichen Kanülendesigns. Der Unterschied beträgt 9 ° ausgehend vom Mittelwert und 6 ° ausgehend vom Median. Diese Abweichungen scheinen weniger relevant, sodass auf der einen Seite eine Kanüle mit einem geringgradig größeren Winkel für die Tierversuche produziert werden könnte unter der Annahme, dass dieser Unterschied keinen relevanten Einfluss auf die Fließeigenschaften hat. Auf der anderen Seite könnte auch für die Tierversuche ein Winkel von 123 ° verwendet werden unter der Annahme, dass die anatomischen Gegebenheiten diesen Unterschied ausgleichen.

Insgesamt kann eine zur Kanülengröße „M“ sehr ähnliche Kanüle für die Tierversuche produziert werden. Dadurch können Ergebnisse aus Tierversuchen gut für einen Vergleich über die Funktionalität beim Menschen herangezogen werden. Wenn die Herz-Kreislauf-Funktion der Schweine durch das Unterstützungssystem vollständig übernommen werden kann, wäre dies eine wichtige Erkenntnis, um die Kanüle in einem weiteren Schritt klinisch anzuwenden. Diese Aussage beruht auf der Annahme, dass adulte Schweine ein ähnliches HZV im Vergleich zum Menschen haben.

Dadurch, dass der Kanülenabschnitt 2 bei der Kanüle für die Schweine 13 mm länger ist, sollten keine relevanten Unterschiede im Fließverhalten und in den Druckverhältnissen entstehen. Um dies zu bestätigen, könnte wie für die menschliche Kanüle eine In-silico- und eine In-vitro-Kreislaufsimulation durchgeführt werden.

5.6 Methodenkritik

Die Messungen wurden in der definierten Standardebene nach Augenmaß von einem Untersucher durchgeführt. Dies bietet auf der einen Seite einen bestmöglichen Vergleich der verschiedenen Probanden. Auf der anderen Seite sind die Messergebnisse von der individuellen Entscheidung des Untersuchers abhängig. Die Messergebnisse liegen in einem einfachen Datensatz vor. Ein Vergleich zu einem zweiten Datensatz durch einen weiteren Untersucher oder eine wiederholte Messung durch denselben Untersucher ist daher nicht möglich.

Durch die untersucherabhängige Ausmessung sind Verzerrungen möglich. Beispielsweise fällt in der Auswertung auf, dass in der Untergruppe der Frauen der Mittelwert des Kanülenabschnitts 2 im Vergleich zu dem Mittelwert der Männer 5 mm größer ist. Die Herz-CT-Bilder der Männer wurden zuerst ausgemessen. Im Anschluss wurden die Herz-CT-Bilder der Frauen ausgemessen. Es ist zu vermuten, dass sich der Untersucher im Verlauf der Ausmessung auf eine geringfügig längere optimale Kanülenlänge für den Kanülenabschnitt 2 festgelegt hat.

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv. Die Messung der Parameter wurde anhand von bestehenden Herz-CT-Daten durchgeführt. Bei zehn Patienten konnte in den CT-Bildern die Dicke der Thoraxwand nicht ausgemessen werden, da das Ausmaß der CT-Bilder nicht die gesamte Thoraxwand dargestellt hat.

Die personenbezogenen Daten wurden aus der Patientenakte des Dokumentationsprogramms „Meona“ des Universitätsklinikum Gießen und Marburg zusammengetragen. Bei sechs Probanden waren keine Angaben zur Körpergröße und bei fünf Probanden waren keine Angaben zum Körpergewicht hinterlegt. So konnte die Körperoberfläche bei diesen Probanden auf Grund der fehlenden Angaben nicht berechnet werden. Bei einem Probanden konnte die LVEF nicht eruiert werden. Bei drei Probanden konnten keine Informationen über die Mitralklappenfunktion gefunden werden.

Hinsichtlich der Untersuchung der Schweineherzen wurde bewusst auf eine Standardisierung der Schweine verzichtet. Die fünf verwendeten Schweineherzen entstammen als Schlachtabfall aus adulten Schweinen. Etwaige Schwankungen von Größe, Geschlecht und sonstigen Besonderheiten der Tiere wurde bewusst in Kauf genommen. Dennoch erscheint uns für die orientierende Abschätzung der notwendigen Kanülengröße für die potenzielle Erprobung im Schweinemodell eine Vermessung dieser Herzen zunächst ausreichend. Eine Tötung von Tieren zu diesem Zweck und in diesem Stadium der Untersuchung erscheint nicht verhältnismäßig.

5.6.1 Einfluss des Kanülenwinkels

Bei den Ausmessungen der CT-Bilder wurden optimale Kanülen für jeden Probanden individuell eingezeichnet. Hier wurde der Kanülenabschnitt 1, der Kanülenabschnitt 2 und der Kanülenwinkel so ausgewählt, dass die Kanüle bestmöglich im Herzen liegt.

Bei der Definition der Kanülengröße wurde die Verteilung des Kanülenabschnitts 1 und des Kanülenabschnitts 2 untersucht. Die Einteilung der Kanülengrößen erfolgt am sinnvollsten anhand der Verteilung des Kanülenabschnitts 1. Für den Kanülenabschnitt 2 wurde eine Einheitsgröße gewählt. Auch der Kanülenwinkel zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 ist bei allen Kanülengrößen einheitlich.

Da sich die Konfiguration der gesamten Kanüle in Abhängigkeit vom Kanülenwinkel verändert, wurde das Ausmaß der Konfigurationsänderung untersucht. Erst danach können die Messergebnisse für eine praktische Anwendung verwendet werden. Zu diskutieren ist, ob die Kanüle mit ihrem festgelegten Winkel für die Probanden, bei denen ein anderer Winkel ausgemessen wurde, geeignet ist.

Zwischen dem Kanülenabschnitt 1 und dem Kanülenabschnitt 2 ergibt sich aus den Messergebnissen ein durchschnittlicher Winkel von 122,5 ° ± 6,8 °mit einem

Interdezilbereich von 16 ° ($I_{80} = I_{90} - I_{10} = 130$ ° - 114 ° = 16 °). 80 % der Messergebnisse verteilen sich in einem Bereich von insgesamt 16 ° um den Median (122 °). Für die Kanülen wurde orientierend am Mittelwert ein Winkel von 123 ° gewählt. Dieser Winkel ist bei allen Kanülen gleich groß. Es lässt sich diskutieren, ob die Kanülen mit verschieden großen Winkeln produziert werden müssten, um den Großteil der Probanden mit einer passenden Kanüle versorgen zu können.

Mathematisch lässt sich für den Interdezilbereich I_{80} der Schwankungsbereich an der Kanülenspitze bestimmen. Für die Kanülengröße „M“ (Kanülenabschnitt 1 = 51 mm, Kanülenabschnitt 2 = 62 mm) wurde die Abweichung der Kanülenspitze im Vergleich zu der Position der finalen Kanüle (Kanülenwinkel = 123 °) beispielhaft berechnet. Ausgehend von der Position der Kanülenspitze der finalen Kanüle schwankt die Kanülenspitze bei einem Kanülenwinkel von 114 ° um 7,5 mm und bei einem Kanülenwinkel von 130 ° um 9,7 mm. Insgesamt lässt sich für den Interdezilbereich I_{80} an der Kanülenspitze ein Schwankungsbereich von 17,2 mm berechnen. In Abbildung 45 sind die für die Rechnung relevanten Variablen skizziert.

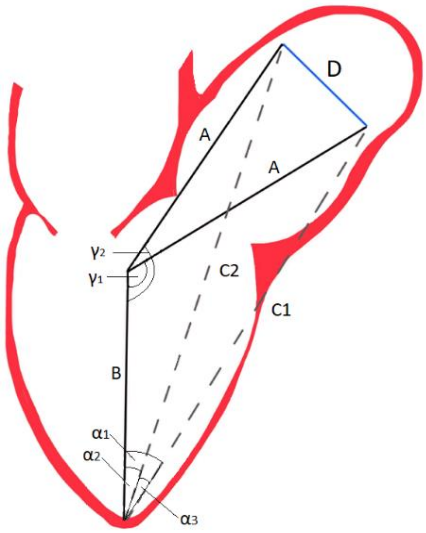

Abbildung 45: Einfluss des Kanülenwinkels auf die Lage der Kanülenspitze im Aortensinus, eigene Skizze, nicht maßstabsgetreu,

B = Kanülenabschnitt 1, A = Kanülenabschnitt 2, C1 und C2 = berechnete Dreiecksseiten, D = berechneter Schwankungsbereich an der Kanülenspitze, γ = Kanülenwinkel, α = berechneter Winkel des berechneten Dreiecks

Die Dreieckseite „C“ lässt sich aus zwei gegebenen Dreieckseiten (Kanülenabschnitt 1 „B“ und Kanülenabschnitt 2 „A“) sowie dem gegebenen Kanülenwinkel „γ“ berechnen. In der Beispielrechnung wird die Seite „C_1“ für ein Dreieck aus den Seiten „A“, „B“ und dem Winkel $\gamma_1 = 114$ ° berechnet. Die Seite „C_2“ wird für ein Dreieck aus den Seiten „A“,

„B“ und dem Winkel $\gamma_2 = 123\,°$ berechnet. Mit den Dreiecksseiten „A“, „B“ und „C“ kann anschließend α als Winkel zwischen den Dreieckseite „C“ und „B“ (Kanülenabschnitt 1) berechnet werden. Der Winkel „α_3“ stellt die Differenz zwischen „α_1“ und „α_2“ da. „α_3“ ist der Winkel zwischen den zwei berechneten Dreiecksseiten „C_1“ und “C_2“. Mit diesen beiden Dreieckseiten und dem Winkel „α_3“ kann die Streckendifferenz „D“, die durch die Kanülenwinkeldifferenz an der Kanülenspitze entsteht, berechnet werden.

Beispielhaft ist die Rechnung mit den Winkeln 123 ° und 114 ° dargestellt:

$$C = \sqrt{A^2 + B^2 - 2 \times A \times B \times \cos(\gamma)}$$

$$C_1 = \sqrt{A^2 + B^2 - 2 \times A \times B \times \cos(\gamma_1)}$$

$$= \sqrt{(62\ mm)^2 + (51\ mm)^2 - 2 \times 62\ mm \times 51\ mm \times \cos(114)} = 94{,}96\ \text{mm}$$

$$C_2 = \sqrt{A^2 + B^2 - 2 \times A \times B \times \cos(\gamma_2)}$$

$$= \sqrt{(62\ mm)^2 + (51\ mm)^2 - 2 \times 62\ mm \times 51\ mm \times \cos(123)} = 99{,}45\ mm$$

$$\alpha = \cos^{-1}\left(\frac{B^2 + C^2 - A^2}{2 \times B \times C}\right)$$

$$a_1 = \cos^{-1}\left(\frac{B^2 + {C_1}^2 - A^2}{2 \times B \times C_1}\right) = \cos^{-1}\left(\frac{(51\ mm)^2 + (94{,}96\ mm)^2 - (62\ mm)^2}{2 \times 51\ mm \times 94{,}96\ mm}\right) = 36{,}6\,°$$

$$a_2 = \cos^{-1}\left(\frac{B^2 + {C_2}^2 - A^2}{2 \times B \times C_2}\right) = \cos^{-1}\left(\frac{(51\ mm)^2 + (99{,}45 mm)^2 - (62\ mm)^2}{2 \times 51\ mm \times 99{,}45\ mm}\right) = 31{,}5\,°$$

$$\alpha_3 = a_1 - a_2 = 36{,}6\,° - 31{,}5\,° = 5{,}1\,°$$

$$D = \sqrt{{C_1}^2 + {C_2}^2 - 2 \times C_1 \times C_2 \times \cos(\alpha_3)}$$

$$= \sqrt{(94{,}96\ mm)^2 + (99{,}45\ mm)^2 - 2 \times 94{,}96\ mm \times 99{,}45\ mm \times \cos(5{,}1\,°)} = 9{,}74\ mm$$

Für die Kanülengrößen „S“ und „M“ ergibt sich nach oben aufgeführter Rechnung ein Schwankungsbereich von 17,3 mm. Für die Kanülengröße „L“ berechnet sich ein Schwankungsbereich von 17,2 mm.

In den eigenen Messungen hat der basale Aortenklappenring einen Mittelwert von 25,6 mm ± 2,7 mm. 80 % der Messergebnisse verteilen sich in einem Bereich von 22,6 mm bis 29,4 mm um den Median (25,4 mm). Die optimale Kanüle wurde mittig in die Aortenklappenebene geplant. So ergibt sich auf Höhe der Aortenklappenebene im Mittel ein Bereich von 12,8 mm, in dem die Kanüle mit ihrem gesamten Ausmaß zu jeder Seite abweichen darf. Ausgenommen von den kleinsten 10 % der Aortenklappenringe wäre bei jedem Probanden ein Schwankungsbereich von mindestens 11,3 mm zu jeder Seite möglich. Dieser Schwankungsbereich ist ausreichend, um die berechnete Varianz des Kanülenabschnitts auf Höhe des Aortenklappenrings auszugleichen. Orientierend an den Limitationen durch die Breite des Aortenklappenrings könnten die Kanülen mit einem einheitlichen Winkel produziert werden.

Der Schwankungsbereich der Kanüle hat, von der Kanülenbiegung ausgehend, an der Kanülenspitze sein Maximum. In den eigenen Messungen wurde die Breite der proximalen Aorta ascendens nicht erhoben. Daher werden Messwerte aus der Literatur zur Beantwortung dieser Fragestellung hinzugezogen.

Der Aortenklappenring stellt im Vergleich zu dem Aortensinus und der proximalen Aorta ascendens eine anatomische Engstelle dar (Lavall et al. 2012). Damit ist er einer der limitierenden Faktoren, um die Frage zu beantworten, ob die Kanüle trotz der Abweichung im Winkel einsetzbar ist. Eine zweite kritische Stelle ist die Kanülenspitze. Da die Kanülenspitze vom Kanülenwinkel ausgehend der am weitesten entfernte Punkt ist, lässt sich dort der größte Schwankungsbereich berechnen. Wenn der Kanülenabschnitt 2 62 mm lang ist, schwankt die Kanülenspitze durch die Winkeldifferenz insgesamt um 17,2 mm bzw. um 17,3 mm bei allen drei Kanülengröße „S“, „M“ und “L“. Abbildung 46 stellt zur Veranschaulichung die Aorta ascendens skizzierend dar.

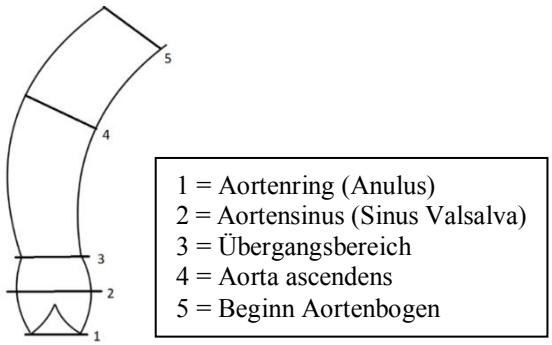

Abbildung 46: Skizze der Aorta ascendens (Lavall et al. 2012), eigene Formatierung

Tabelle 26: Mittelwerte der Aortenwurzel in der 2-D-Echokardiographie bei Erwachsenen (Lavall et al. 2012)

	Durchmesser Männer	Durchmesser Frauen
Anulus [mm]	26 ± 3	23 ± 2
Sinus Valsalva [mm]	34 ± 3	30 ± 3
Sinutubulärer Übergang [mm]	29 ± 3	26 ± 3
Proximale Aorta ascendens [mm]	30 ± 4	27 ± 4

Der Mittelwert des Durchmessers der proximalen Aorta ascendens liegt bei Frauen bei 27 mm ± 4 mm und bei Männern bei 30 mm ± 4 mm (s. Tabelle 26). Ausgehend von einer mittigen Lage der Kanüle in der Aorta kann die Kanüle bei Frauen um 13,5 mm und bei Männern um 15 mm zu jeder Seite schwanken (Lavall et al. 2012). Diese Breite der Aorta ist ausreichend, um die Schwankungen an der Kanülenspitze zu tolerieren. Dementsprechend ist auch hier die praktische Anwendung mit einem definierten Kanülenwinkel möglich.

Sowohl anhand der eigenen Messungen als auch anhand der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Schwankungen, die durch die Unterschiede im Winkel entstehen, durch die anatomischen Gegebenheiten ausgeglichen werden. Dadurch ist davon auszugehen, dass ein einheitlicher Winkel von 123 ° für die praktische Anwendung möglich ist.

Hinsichtlich der Schwankungen an der Kanülenspitze sollte der Kanülenabschnitt 2 möglichst kurzgehalten werden. Je länger der Kanülenabschnitt 2 ist, desto größer ist der Schwankungsbereich an der Kanülenspitze. Der Mittelwert des maximalen Kanülenabschnitts 2 liegt bei 83,6 mm. Bei dieser Länge entsteht ein Schwankungsbereich von 36,3 mm. Dieser überragt den durchschnittlichen Durchmesser der proximalen Aorta ascendens. Theoretisch wäre in Hinblick auf den Schwankungsbereich die individuelle minimale Länge des Kanülenabschnitts 2 optimal. Wie bereits erwähnt, ist es aus Gründen der praktischen Umsetzung nicht möglich, dass jedem Patienten eine individuelle Größe angeboten wird. Daher muss der Schwankungsbereich, der durch eine Länge von 62 mm entsteht, akzeptiert werden.

5.7 Perspektiven in der weiteren Kanülenentwicklung

Die Kanüle wurde als funktionsfähig getestet. Das Blut fließt durch beide Lumen mit einem ausreichenden Fluss. Um die Kanüle jedoch weiterhin zu optimieren, sollten die Regionen mit einem Rezirkulationsrisiko noch optimiert werden. Dadurch würden sich

die Beanspruchung der Blutbestandteile und das Auftreten von thrombotischen Ereignissen vermindern.

Bevor die Kanüle klinisch beim Menschen angewendet wird, muss ein Großtierversuch erfolgen. Hier kann die Kanüle in vivo an Schweinen getestet werden. In einem In-vivo-Versuch können neben der Evaluation der hämodynamischen Eigenschaften zusätzliche Daten über die Stoffwechsellage, die während der künstlichen Kreislaufunterstützung herrscht, anhand von Blutproben erhoben werden. Angedacht ist, dass zwei Gruppen mit jeweils einer Gruppengröße von 5 Schweinen während einer Vollnarkose mit einer ECLS-Kanülierung versorgt werden. Die eine Gruppe soll eine konventionelle Kanülierungsform (Kontrollgruppe) erhalten, die andere Gruppe soll die neuartige, transapikale Kanülierungsform bekommen. Die Tiere sollen einen Koronarflussdraht zur Messung der koronaren Perfusion erhalten. Sie sollen zudem mit einem Katheter im linken Ventrikel, in der Aorta ascendens, in der Arteria carotis und in der Arteria femoralis ausgestattet werden. Mittels einer transösophagealen Echokardiographie kann das Herz hinsichtlich seiner Morphologie, der Blutfluss und die Flusseigenschaften an verschiedenen Messpunkten abgeleitet werden. Es kommt zudem hier die Interaktion zwischen der Kanüle und der Aortenklappe sowie eine potentielle intrakavitäre Stase zur Darstellung. Es soll ein Kreislaufstillstand durch elektrische Induktion von Kammerflimmern induziert und das ECLS angefahren werden. Die Koronarperfusion und der Druck im linken Ventrikel sowie in den oben genannten Arterien kann kontinuierlich abgeleitet werden. Der Tierversuch ist als Finalversuch konzipiert und die Schweine sollen nach 48 Stunden Perfusion euthanasiert werden. Während der Perfusionsphase sollen regelmäßig klinische und laborchemische Kontrollen zur Erfassung der Organfunktionen von Herz, Niere, Leber und Gehirn sowie Blutgasanalysen erfolgen. Nach Beendigung des Tierversuchs sollen zur molekularbiologischen und morphologischen Untersuchung Gewebe von Herz, Leber, Niere und Hirn asserviert werden. Bei zufriedenstellenden Ergebnissen kann es zu einer Weiterführung der Kanülenentwicklung bis hin zur Anwendbarkeit bei Patienten kommen (Grieshaber 2018).

Bei klinischer Anwendung am Menschen sollte die Kanüle auf Funktionalität in vivo geprüft werden. Auch hier eignen sich Blutuntersuchungen. Ergänzend können Kontroll-untersuchungen mittels Herzultraschall durchgeführt werden. Optimierungen im Design

sind möglich. Entsprechende In-silico- und In-vitro-Simulationen eines angepassten Kanülendesigns sind vor erneuter klinischer Anwendung ratsam.

Eine Überlebensstudie könnte die Überlebensraten von Patienten, bei denen eine herkömmliche Kanüle eingesetzt wurde, und von Patienten, bei denen die neuartige doppellumigen Kanüle verwendet wurde, vergleichend darstellen.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neuartige doppellumige Kanüle für ein ECLS-System weiterentwickelt, optimiert und die Funktionalität in künstlichen Kreislaufsimulationen untersucht. Diese Kanüle bietet im Unterschied zu bestehenden ECLS-Systemen zum einen den Vorteil, dass das Herz-Kreislauf-System in physiologischer Flussrichtung perfundiert wird, wodurch eine adäquate Sauerstoffversorgung des gesamten Körpers gewährleistet werden soll. Zum anderen wird im linken Ventrikel verbleibendes Blut drainiert, wodurch die Regeneration des linken Ventrikels verbessert werden soll.

Zur Optimierung und Anpassung einer in Vorarbeiten entwickelten Kanülenskizze erfolgten Ausmessungen in Herz-CT-Daten. Das optimierte Kanülendesign wurde in silico getestet. Kritische Stellen bezüglich des Strömungsprofils konnten verbessert werden. Im Rahmen der Computersimulation zeigte das finalen Kanülendesign hervorragende Flussraten über das Perfusions- und das Drainagelumen. Die finale Kanülenversion wurde als Prototyp 3D-gedruckt. An einer HLM wurde die Kanüle in vitro getestet und es zeigte sich auch hier eine gute Funktionalität. Für die praktische Anwendung konnte eine geeignete Einteilung der Kanülengrößen erfolgen. Aus Gründen der Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit wurde sich auf drei verschiedene Kanülengrößen beschränkt. Es kann dennoch davon ausgegangen werden, dass es für einen Großteil der Bevölkerung eine passende Kanülengröße gibt. Die individuelle Kanülengröße soll mittels einer bildgebenden Diagnostik ausgewählt werden. Mit Hilfe von äußerlich sicht- bzw. messbaren Parametern (z. B. Geschlecht, Alter und Körperoberfläche) kann nicht auf die Herz- bzw. Kanülengröße geschlossen werden.

Um in Zukunft die Kanüle im klinischen Alltag verwenden zu können, muss diese noch im Großtierversuch an Schweinen getestet werden. Um hierfür eine passende Kanüle produzieren zu können, wurden Schweineherzen vermessen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist die neuartige doppellumige Kanüle für ein ECLS-System funktionsfähig. Der Zugangsweg der Kanüle ist zu optimieren. Es wird eine perkutane apikale Punktion des linken Ventrikels angestrebt. Der klinische Einsatz der neuartigen Kanüle bietet großes Potenzial, da die Mortalität beim Einsatz von ECLS-Systemen trotz zunehmender Implantationsrate bisher hoch ist.

7 Summary

In this work, a new double-lumen cannula for an ECLS system was further developed, optimized and tested for functionality in artificial circulation simulations. This cannula, in contrast to existing ECLS systems, offers on the one hand the advantage that the cardiovascular system is perfused in the physiological direction of flow, which should ensure adequate oxygen supply to the entire body. On the other hand, blood remaining in the left ventricle is drained, which should improve the regeneration of the left ventricle. Measurements were made in cardiac CT data to optimize and adapted the sketch of the cannula, which was developed in preliminary work. The optimized cannula design was tested in silico. Critical areas regarding the flow profile were improved. In computer simulation, the final cannula design showed excellent flow rates across the perfusion and drainage lumen. The final cannula version was 3D printed as a prototype. The cannula was tested in vitro in an artificial circulation system and showed good functionality.

A suitable classification of cannula sizes could be made for practical application. For reasons of practicability and economic feasibility, the number of cannulas was limited to three different sizes. Nevertheless, with a limited number of sizes, a classification could be still made that offers a suitable size to a large part of the population. The individual cannula size should be selected by means of imaging diagnostics. With the help of externally visible or measurable parameters (e.g., gender, age, and body surface area), the heart or cannula size cannot be concluded.

In order to be able to use the cannula in clinical routine in the future, it must be tested in a large animal experiment on pigs. In order to be able to produce a suitable cannula for this purpose, pig hearts were measured.

In summary of the results, the new double-lumen cannula is functional for an ECLS system. The access way of the cannula needs to be optimized. A percutaneous apical puncture of the left ventricle is desirable. The clinical use of the new cannula offers great potential, as mortality in the use of ECLS systems has been high so far despite increasing implantation rates.

8 Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
ACT	Activated Clotting Time, Aktivierte Gerinnungszeit
AHA	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BiVAD	Biventricular Assist Device, Biventrikuläres Unterstützungssystem
BNP	Brain-Typ Natriuretisches Peptid
CAD	Computer-Aided Design, Computerunterstütztes Konstruieren
c-CPR	conventional cardiopulmonary resuscitation, konventionelle Herz-Lungen-Wiederbelebung
CK	Creatin-Kinase
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CPR	Kardiopulmonale Reanimation/Wiederbelebung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V.
DKG	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECLS	Extracorporeal Life Support, Extrakorporale Herzkreislaufunterstützung
e-CPR	extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, extrakorporale Herz-Lungen-Wiederbelebung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ERC	European Resuscitation Council
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HFmEF	Heart Failure with a mid-range ejection fraction, Herzinsuffizienz mit mittlerer Ejektionsfraktion
HFpEF	Heart Failure with preserved ejection fraction, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Heart Failure with a reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IDR_{80}	Inter-Decile Range / Interdezilbereich
IHCA	In-Hospital Cardiac Arrest, innerklinischem Herzstillstand

IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Left Ventricular Assist Device, Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDP	Left Ventricular End-Diastolic Pressure / Linksventrikulärer Enddiastolischer Druck
LVEDV	Left ventricular End-Diastolic Volume / Linksventrikulärers Enddiastolisches Volumen
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract / Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP	Mean Arterial Pressure / Mittlere arterielle Druck
MCS	Mechanical Circulatory Support, Mechanisches Herzkreislaufunterstützung
MK	Mitralklappe
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NYHA	New York Heart Association
O_2	Sauerstoff
OHCA	Out- Hospital Cardiac Arrest, außerklinischer Herzstillstand
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PMV	Pumpenminutenvolumen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RVAD	Right Ventricular Assist Device, rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
ScvO2	zentralvenöse O2-Sättigung
SD	Standardabweichung
SvO2	gemischtvenöse O2-Sättigung
TA	Transapikal
TAH	Total Artificial Heart, Totales Kunstherz
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation, Transkatheter-Aortenklappenimplantation
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
V	Vene
VAD	Ventricular Assist Device, Ventrikuläres Herzunterstützungssystem
VCI	Vena Cava Inferior
VCS	Vena Cava Superior
VIF	Variance Influence Factor
ZVD	Zentralvenöse Druck

9 Literaturverzeichnis

Aldi, N.; Buratto, C.; Pinelli, M.; Spina, P. R.; Suman, A.; Casari, N. (2016): CFD Analysis of a Non-newtonian Fluids Processing Pump. In: *Energy Procedia* 101, S. 742–749. DOI: 10.1016/j.egypro.2016.11.094.

AWMF (Hg.) (2021): Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/011-021.html, zuletzt geprüft am 11.01.2021.

Beckmann, A.; Benk, C.; Beyersdorf, F.; Haimerl, G.; Merkle, F.; Mestres, C.; Pepper, J.; Wahba, A. (2011): Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. In: *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, S. 676–680. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.05.01121683610.

Benk, C. (2014): Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) Extracorporeal Life Support (ECLS). Universitätsklinikum Freiburg. Online verfügbar unter https://www.herzzentrum.de/fileadmin/mediapool/02_herz-und-gefaesschirurgie/pdf/Vorlesung/2014_10_5_ECMO_ECLS.pdf, zuletzt geprüft am 10.01.2021.

Bernhardt, A. M.; Schrage, B.; Schroeder, I.; Trummer, G.; Westermann, D.; Reichenspurner, H. (2022): Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 119 (13), S. 235–244. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.006835037618.

Blumenstein, J.; Leick, J.; Liebetrau, C.; Kempfert, J.; Gaede, L.; Groß, S.; Krug, M.; Berkowitsch, A.; Nef, H.; Rolf, A.; Arlt, M.; Walther, T.; Hamm, C. W.; Möllmann, H. (2016): Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis. In: *European heart journal. Acute cardiovascular care* 5 (7), S. 13–22. DOI: 10.1177/2048872615612454265039l9.

Born, F.; Ammann, U.; Künzli, A.; Bühlmann, M.; Ebneter, D.; Loretan, S.; Burren, T.; Albrecht, R. (2010): Transatlantikflug mit der transportablen Herz-Lungen-Maschine "Life Box". In: *Kardiotechnik* 19 (3), S. 65–69. Online verfügbar unter

https://dgfkt.de/wp-content/uploads/KARDIOTECHNIK-Ausgabe-2010-3-Born.pdf, zuletzt geprüft am 08.01.2021.

Broman, L. M.; Taccone, F. S.; Lorusso, R.; Malfertheiner, M. V.; Pappalardo, F.; Di Nardo, M.; Belliato, M.; Bembea, M. M.; Barbaro, R. P.; Diaz, R.; Grazioli, L.; Pellegrino, V.; Mendonca, M. H.; Brodie, D.; Fan, E.; Bartlett, R. H.; McMullan, M. M.; Conrad, S. A. (2019): The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support - a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. In: *Critical care (London, England)*, S. 36. DOI: 10.1186/s13054-019-2334-830736845.

Bundesärztekammer; Kassenärztliche Bundesvereinigung; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (2019): Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische Herzinsuffizienz. Langfassung, 3. Auflage. DOI: 10.6101/AZQ/000405.

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung: Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871 - 2019). Online verfügbar unter https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/pdf/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.pdf;jsessionid=A56E9D32C5ABCAA5297F54103EFCDDC7.1_cid389?__blob=publicationFile&v=9, zuletzt geprüft am 17.06.2021.

Cohen, J. (1988): Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2. Aufl. New York: Lawrence Erlbaum Associates. 0-8058-0283-5. Online verfügbar unter http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf, zuletzt geprüft am 02.12.2021.

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) (2020): Einsatz-der-extrakorporalen-Zirkulation-ECLS-ECMO-bei-Herz-Kreislaufversagen. S3-Leitlinie. AWMF-Registernummer 011 - 021. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/011-021l_S3_Einsatz-der-extrakorporalen-Zirkulation-ECLS-ECMO-bei-Herz-Kreislaufversagen_2021-02.pdf, zuletzt geprüft am 27.05.2021.

Deutsche Herzstiftung (2020): Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie. Unter Mitarbeit von E. Fleck, M. Heinemann, T. Meinertz und A. Pott. Stuttgart. Online verfügbar unter

https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf, zuletzt geprüft am 07.01.2021.

Dewey, T. M.; Bowers, B.; Thourani, V. H.; Babaliaros, V.; Smith, C. R.; Leon, M. B.; Svensson, L. G.; Tuzcu, E. M.; Miller, D. C.; Teirstein, P. S.; Tyner, J.; Brown, D. L.; Fontana, G. P.; Makkar, R. R.; Williams, M. R.; George, I.; Kirtane, A. J.; Bavaria, J. E.; Mack, M. J. (2013): Transapical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from the nonrandomized continued access cohort of the PARTNER trial. In: *The Annals of thoracic surgery* 96 (6), S. 2083–2089. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.09323968764.

Eifert, S. (2018): Perkutane und chirurgische Optionen der mechanischen Kreislaufunterstützung in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. In: *Anaesthesist* 67 (5), S. 321–325. DOI: 10.1007/s00101-018-0444-329736554.

Extracorporeal Life Support Organization (2017): General Guidelines for all ECLS Cases. Online verfügbar unter https://www.elso.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf, zuletzt geprüft am 03.06.2021.

Fancher, K. M.; Sacco, A. J.; Gwin, R. C.; Gormley, L. K.; Mitchell, C. B. (2016): Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. In: *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 22 (5), S. 690–695. DOI: 10.1177/1078155215599669263859 06.

Ferrari, E.; Eeckhout, E.; Keller, S.; Muller, O.; Tozzi, P.; Berdajs, D.; Segesser, L. K. von (2017): Transfemoral versus transapical approach for transcatheter aortic valve implantation: hospital outcome and risk factor analysis. In: *Journal of cardiothoracic surgery* 12 (1), S. 78. DOI: 10.1186/s13019-017-0638-928874169.

Field, A. (2013): Discovering statistics using IBM SPSS statistics. 4th edition. Los Angeles, London, New Delhi, Singapore, Washington DC: Sage Publications Ltd (MobileStudy). 1446249174. Online verfügbar unter https://sadbhavnapublications.org/research-enrichment-material/2-Statistical-Books/Discovering-Statistics-Using-IBM-SPSS-Statistics-4th-c2013-Andy-Field.pdf, zuletzt geprüft am 03.04.2020.

Flachskampf, F.; Angermann, C. (2011): Praxis der Echokardiografie. Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme. 9783131296238. Online verfügbar unter https://www-thieme-connect-de.ezproxy.uni-giessen.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-91584.pdf, zuletzt geprüft am 21.06.2021.

Fleck, E. (2018): Herzinsuffizienz: Vom Defi bis zum "Wirklichen Kunstherz" - was die Gerätemedizin heute alles leisten kann. Pressetext DGK 04/2018. Hg. v. Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie-Herz- Und Kreislaufforschung (DGK). Online verfügbar unter https://dgk.org/daten/PA-Beyersdorf.pdf, zuletzt geprüft am 09.01.2021.

Foltan, M.; Philipp, A.; Thrum, A.; Endemann, D.; Schettler, F.; Gietl, M.; Schmidt, S.; Hengstenberg, C.; Luchner, A.; Rupprecht, L.; Müller, T.; Hilker, M.; Schmid, C. (2012): Arterielle ECMO-Kanüle als neuer Notfallzugang für die Koronarintervention 21 (1), S. 3–5. Online verfügbar unter https://dgfkt.de/wp-content/uploads/KARDIOTECHNIK-Ausgabe-2012-1.pdf, zuletzt geprüft am 08.01.2021.

Galderisi, M.; Cosyns, B.; Edvardsen, T.; Cardim, N.; Delgado, V.; Di Salvo, G.; Donal, E.; Sade, L. E.; Ernande, L.; Garbi, M.; Grapsa, J.; Hagendorff, A.; Kamp, O.; Magne, J.; Santoro, C.; Stefanidis, A.; Lancellotti, P.; Popescu, B.; Habib, G. (2017): Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 18 (12), S. 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex24429045589.

Gehron, J.; Zirbes, J.; Bongert, M.; Schäfer, S.; Fiebich, M.; Krombach, G.; Böning, A.; Grieshaber, P. (2019): Development and Validation of a Life-Sized Mock Circulatory Loop of the Human Circulation for Fluid-Mechanical Studies. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 65 (8), S. 788–797. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000088030281544.

Goodin, M. S.; Showalter, M. S.; Horvath, D. J.; Kuban, B. D.; Flick, C. R.; Polakowski, A. R.; Fukamachi, K.; Karimov, J. H. (2021): Characterization and Development of Universal Ventricular Assist Device: Computational Fluid Dynamics

Analysis of Advanced Design. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000160734772847.

Grieshaber, P. (2018): Entwicklung und Evaluation eines neuartigen transapikalen Kanülierungskonzepts zur optimierten physiologischen Perfusion und kardialen Erholung bei extrakorporaler Zirkulation. Ausführliche Projektbeschreibung. Gießen.

Grieshaber, P.; Roth, P.; Wiesmann, T.; Gehron, J.; Bongert, M.; Fiebich, M.; Böning, A. (2019): Neuartige Doppellumenkanüle für extrakorporale Kreislaufunterstützungsverfahren. In: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 33 (4), S. 288–292. DOI: 10.1007/s00398-019-0307-5.

Haas, A.; Busjahn, C.; Crede, D.; Kilger, E.; Reuter, D. A. (2022): Extrakorporale Membranoxygenierung und Hämodynamik: Die Therapie ist nicht nur des Herzens Freund. In: *Die Anaesthesiologie* 71 (12), S. 967–982. DOI: 10.1007/s00101-022-01230-836449054.

Habicher, M.; Zajonz, T.; Bauer, A.; Böning, A.; Erb, J.; Göpfert, M.; Hackmann, C.; Haas, S.; Heller, A.; Heringlake, M.; Kastrup, M.; Kilger, E.; Kröner, A.; Loer Stephan A.; Markewitz, A.; Reuter, D.; Schirmer, U.; Spies, C.; Treskatsch, S.; Trummer, G.; Wiesenack, C.; Sander, M. (2018): S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (AWMF Register 001/016). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf, zuletzt geprüft am 11.01.2021.

Hagendorff, A.; Fehske, W.; Flachskampf, F. A.; Helfen, A.; Kreidel, F.; Kruck, S.; La Rosée, K.; Tiemann, K.; Voigt, J.-U.; Bardeleben, R. S. von; Zahn, R.; Knebel, F. (2020): Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. In: *Kardiologe* 14 (5), S. 396–431. DOI: 10.1007/s12181-020-00402-3.

Hergan, K.; Schuster, A.; Mair, M.; Burger, R.; Töpker, M. (2004): Normalwerte der Herzdurchmesser in der Cine-MRT. In: *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 176 (11), S. 1599–1606. DOI: 10.1055/s-2004-81362715497078.

Hollier, L. H.; Spittell, J. A., JR; Puga, F. J.; Spittell, J. A. (1981): Intra-aortic balloon counterpulsation as adjunct to aneurysmectomy in high-risk patients. In: *Mayo Clinic proceedings* 56 (9), S. 565–567.

HP (2017): Sicherheitsdatenblatt des Produktes "V1R16 Series", zuletzt geprüft am 04.02.2022.

HP (2018): Sicherheitsdatenblatt des Produktes "V1Q71 Series", zuletzt geprüft am 04.02.2022.

Hummel, A.; Empen, K.; Dörr, M.; Felix, S. B. (2015): Akute und akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz. In: *Deutsches Ärzteblatt*. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0298.

Kappert, U.; Joskowiak, D.; Tugtekin, S. M.; Matschke, K. (2011): Transapikaler Aortenklappenersatz--Indikationen, Risiken und Grenzen. In: *Clinical research in cardiology supplements* 6, S. 49–57. DOI: 10.1007/s11789-011-0025-322528178.

Kofler, M.; Unbehaun, A.; Klein, C.; Buz, S.; Hommel, M.; Falk, V.; Kempfert, J. (2019): Zugangswege der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. In: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 33 (3), S. 165–172. DOI: 10.1007/s00398-018-0275-1.

Lang, R. M.; Bierig, M.; Devereux, R. B.; Flachskampf, F. A.; Foster, E.; Pellikka, P. A.; Picard, M. H.; Roman, M. J.; Seward, J.; Shanewise, J.; Solomon, S.; Spencer, K. T.; St John Sutton, M.; Stewart, W. (2006): Recommendations for chamber quantification. In: *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 7 (2), S. 79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.01416458610.

Laumen, M.; Pelletier, B. (2013): Projekt ReinHeart: Lebensretter Kunstherz. In: *Deutsches Ärzteblatt* 110 (46), S. 11–15. Online verfügbar unter https://www.aerzteblatt.de/archiv/149235/Projekt-ReinHeart-Lebensretter-Kunstherz, zuletzt geprüft am 07.01.2021.

Lavall, D.; Schäfers, H.-J.; Böhm, M.; Laufs, U. (2012): Aneurysms of the ascending aorta. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 109 (13), S. 227–233. DOI: 10.3238/arztebl.2012.022722532815.

Lorusso, R.; Gelsomino, S.; Parise, O.; Mendiratta, P.; Prodhan, P.; Rycus, P.; MacLaren, G.; Brogan, T. V.; Chen, Y.-S.; Maessen, J.; Hou, X.; Thiagarajan, R. R.

(2017): Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. In: *The Annals of thoracic surgery* 104 (1), S. 62–69. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.02328131429.

Lunz, D.; Philipp, A.; Dolch, M.; Born, F.; Zausig, Y. A. (2014): Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung. In: *Anaesthesist* 63 (8-9), S. 625–635. DOI: 10.1007/s00101-014-2362-325074647.

Mazzeffi, M.; Greenwood, J.; Tanaka, K.; Menaker, J.; Rector, R.; Herr, D.; Kon, Z.; Lee, J.; Griffith, B.; Rajagopal, K.; Pham, S. (2016): Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. In: *The Annals of thoracic surgery*, S. 682–689. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.04626443879.

McDonagh, T. A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R. S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Crespo-Leiro, M. G.; Farmakis, D.; Gilard, M.; Heymans, S.; Hoes, A. W.; Jaarsma, T.; Jankowska, E. A.; Lainscak, M.; Lam, C. S. P.; Lyon, A. R.; McMurray, J. J. V.; Mebazaa, A.; Mindham, R.; Muneretto, C.; Francesco Piepoli, M.; Price, S.; Rosano, G. M. C.; Ruschitzka, F.; Kathrine Skibelund, A. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *European heart journal* 42 (36), S. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab36834447992.

Merkle, J.; Pfister, R.; Trummer, G.; Moritz, R.; Janssens, U.; Michels, G. (2018): Intensivmedizinisches Monitoring der extrakorporalen Herz-Kreislauf- und Lungenunterstützung. In: *Kardio up* 14 (03), S. 255–268. DOI: 10.1055/a-0509-3444.

Michels, G.; Wengenmayer, T.; Hagl, C.; Dohmen, C.; Böttiger, B. W.; Bauersachs, J.; Markewitz, A.; Bauer, A.; Gräsner, J.-T.; Pfister, R.; Ghanem, A.; Busch, H.-J.; Kreimeier, U.; Beckmann, A.; Fischer, M.; Kill, C.; Janssens, U.; Kluge, S.; Born, F.; Hoffmeister, H. M.; Preusch, M.; Boeken, U.; Riessen, R.; Thiele, H. (2018): Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR): Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI und GRC. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 113 (6), S. 478–486. DOI: 10.1007/s00063-018-0452-829967938.

Moosdorf, R. (2012): Kunstherz und Herztransplantation. In: *Herz* 37 (8), S. 869–874. DOI: 10.1007/s00059-012-3702-123104433.

Müller, T.; Bein, T.; Philipp, A.; Graf, B.; Schmid, C.; Riegger, G. (2013): Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (10), S. 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2013.015923533547.

Pilarczyk, K.; Trummer, G.; Jakob, H.-G.; Dusse, F.; Marggraf, G. (2013): Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren. „Extracorporeal membrane oxygenation", „extracorporeal life support" und „pumpless extracorporeal lung assist". In: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 27 (1), S. 37–48. DOI: 10.1007/s00398-012-0984-932288287.

Piper, W. (2012): Innere Medizin. Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems. 2. Aufl. 2013. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin (Springer-Lehrbuch). 978-3-642-33108-4.

Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Falk, V.; González-Juanatey, J. R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E. A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J. T.; Pieske, B.; Riley, J. P.; Rosano, G. M. C.; Ruilope, L. M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European journal of heart failure* (8), S. 891–975. DOI: 10.1002/ejhf.59227207191.

Radakovic, D.; Brünger, F.; Gummert, J. F. (2020): Implantationstechniken für temporäre ECLS-Systeme. In: *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* (5), S. 290–296. DOI: 10.1007/s00398-020-00384-0.

Saffarzadeh, A.; Bonde, P. (2015): Options for temporary mechanical circulatory support. In: *Journal of thoracic disease* 7 (12), S. 2102–2111. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.1426793330.

Seferović, P. M.; Polovina, M. M.; Coats, A. J. S. (2019): Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. In: *European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology* 21 (Suppl M), M40-M43. DOI: 10.1093/eurheartj/suz21231908615.

Tepper, S.; Garcia, M. B.; Fischer, I.; Ahmed, A.; Khan, A.; Balsara, K. R.; Masood, M. F.; Itoh, A. (2019): Clinical Outcomes and Reduced Pulmonary Artery Pressure With Intra-Aortic Balloon Pump During Central Extracorporeal Life Support. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 65 (2), S. 173–179. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000078829613887.

Wentura, D.; Pospeschill, M. (2015): Multivariate Datenanalyse. Eine kompakte Einführung. Wiesbaden: Springer (Basiswissen Psychologie). 9783531171180. Online verfügbar unter https://link-springer-com.ezproxy.uni-giessen.de/content/pdf/10.1007%2F978-3-531-93435-8.pdf, zuletzt geprüft am 28.07.2021.

Werdan, K.; Boeken, U.; Briegel, M. J.; Buerke, M.; Geppert, A.; Janssens, U.; Kelm, M.; Michels, G.; Pilarczyk, K.; Schlitt, A.; Thiele, H.; Willems, S.; Zeymer, U.; Zwißler, B.; Delle-Karth, G.; Ferrari, M.; Figulla, H.; Heller, A.; Hindricks, G.; Pichler-Cetin, E.; Pieske, B. M.; Prondzinsky, R.; Thielmann, M.; Bauersachs, J.; Kopp, I.; Ruß, M. (2019): Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. Deutsch-österreichische S3 Leitlinie. Hg. v. Deutsche Gesellschaft Für Kardiologie-Herz- Und Kreislaufforschung (DGK). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013l_S3_Infarktbedingter_kardiogener_Schock_2019-11.pdf, zuletzt geprüft am 08.01.2021.

Ziegelmueller, J. A.; Lange, R.; Bleiziffer, S. (2015): Access and closure of the left ventricular apex: state of play. In: *Journal of thoracic disease* 7 (9), S. 1548–1555. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.1126543601.

10 Anhang

10.1 Prüfung der Voraussetzungen der Regressionsanalyse

Damit die Ergebnisse der Regressionsanalyse interpretiert werden können, wurden die Voraussetzungen für eine multiple lineare Regression überprüft (Wentura und Pospeschill 2015; Field 2013).

1. Linearer Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable und den unabhängigen Variablen
2. Unabhängigkeit der Residuen
3. Homoskedastizität (Varianzhomogenität) der Residuen
4. Normalverteilung der Residuen
5. Keine Multikollinearität
6. Keine Ausreißer

Voraussetzung für diese Regressionsanalyse ist zum einen ein linearer Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable und den unabhängigen Variablen (Field 2013). Daher wurde für die Körpergröße, das Körpergewicht und das Alter jeweils ein Streudiagramm mit der abhängigen Variabel auf der Y-Achse und der unabhängigen Variable auf der X-Achse erstellt (Abbildung 47). Hier zeigt sich dem optischen Eindruck nach am ehesten für die Körpergröße ein linearer Zusammenhang. Für das Körpergewicht und das Patientenalter entsteht eine weit gestreute Punktwolke. Es könnte ein schwacher linearer Zusammenhang oder kein Zusammenhang vorliegen. Dem optischen Eindruck ist kein eindeutiger nicht-linearer wie z. B. ein logarithmischer, quadratischer oder kubischer

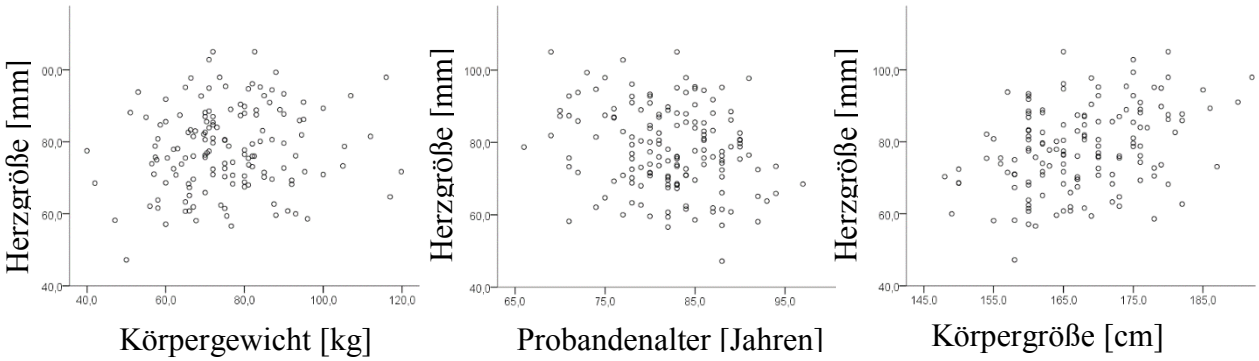

Abbildung 47: Zusammenhang zwischen Körpergewicht (n = 145), Probandenalter (n = 150), Körpergröße (n = 144) und der Herzgröße

Zusammenhang ersichtlich. Daher wird im Rahmen der explorativen Analyse ein multiples lineares Modell verwendet.

Zwischen der Herzgröße und der Kanülengröße ist ein linearer Zusammenhang gegeben (s. Abbildung 48)

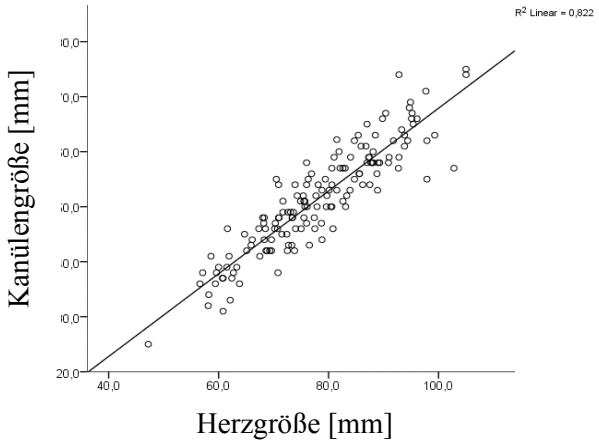

Abbildung 48: Graphische Darstellung des linearen Zusammenhangs zwischen Herzgröße und Kanülengröße

Das Geschlecht ist eine dichotome Variable. Hier ist zu prüfen, ob sie einen erkennbaren Lageunterschied aufweist. Daher wurde für die Herzgröße geschlechtergetrennt jeweils ein Boxplot erstellt (Abbildung 49). Der Median der Herzgröße unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern um ca. 10 mm. Von einem Lageunterschied kann ausgegangen werden.

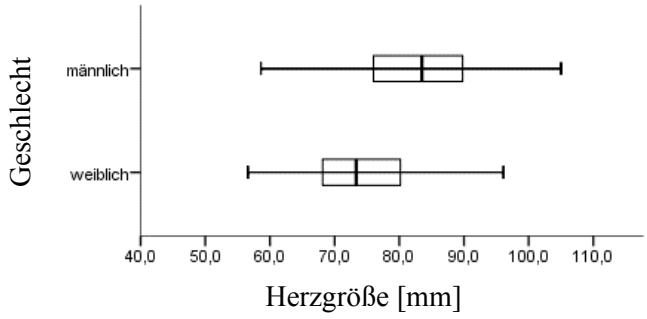

Abbildung 49: Boxplot der Herzgröße getrennt nach Geschlecht (Männer: n = 74, Frauen: n = 76)

Als weitere Voraussetzung zählt die Unabhängigkeit der Residuen. Diese Voraussetzung kann in einem Streudiagramm (Y-Achse: Residuen, X-Achse: vorhergesagter Wert) graphisch untersucht werden. Bei bestehender Unabhängigkeit sollten die Werte randomisiert und ohne Cluster gestreut sein. Die Punktwolke sollte eine rechteckige Form

haben (Wentura und Pospeschill 2015). In dem erstellten Streudiagramm (Abbildung 50 und Abbildung 51) lässt sich kein Cluster erkennen. Es zeigt sich eine rechteckig anmutende Punktwolke. Dem optischen Eindruck nach kann von einer erfüllten Voraussetzung ausgegangen werden.

Zudem wurde der Durbin-Watson-Test durchgeführt. In diesem statistischen Test spricht ein Wert von 2 ± 0,5 für eine Unabhängigkeit der Residuen (Field 2013). Der Durbin-Watson-Wert liegt bei 1,85. Dies spricht ebenfalls für eine Unabhängigkeit der Residuen.

Der Abbildung 50 und der Abbildung 51 kann zudem entnommen werden, ob eine Homoskedastizität der Residuen vorliegt. Die Residuen verteilen sich in einer rechteckigen Form. Nach graphischer Überprüfung kann eine Homoskedastizität angenommen werden (Wentura und Pospeschill 2015).

Abbildung 50: Graphische Prüfung der Unabhängigkeit und der Homoskedastizität der Residuen, Regressionsanalyse der Körperdaten und der Herzgröße

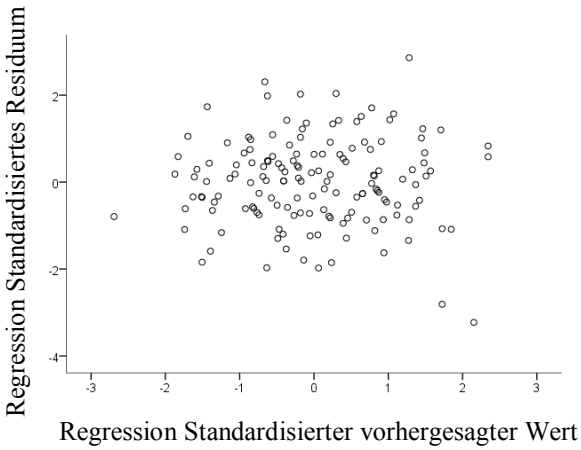

Abbildung 51: Graphische Prüfung der Unabhängigkeit und der Homoskedastizität der Residuen, Regressionsanalyse der Kanülengröße und der Herzgröße

Als weitere Voraussetzung müssen die Residuen normalverteilt sein (Wentura und Pospeschill 2015). Die Normalverteilung wird in Abbildung 52 und in Abbildung 53 graphisch in Form eines Histogramms dargestellt.

Eine Multikollinearität wurde mittels Korrelationsanalyse ausgeschlossen. Multikollinearität besteht, wenn eine unabhängige Variabel im Wesentlichen durch eine oder mehrere unabhängige Variablen vorhergesagt werden kann (Wentura und Pospeschill 2015). Der Toleranzwert und Variance Influence Factor wurden verwendet, um diese Voraussetzung zu prüfen. Wenn keine Multikollinearität vorliegt, liegen beide Werte bei 1,0 (Field 2013). Bei den berechneten Werten (Toleranzwert = 0,983, VIF = 1,017) besteht kein Hinweis auf eine Multikollinearität.

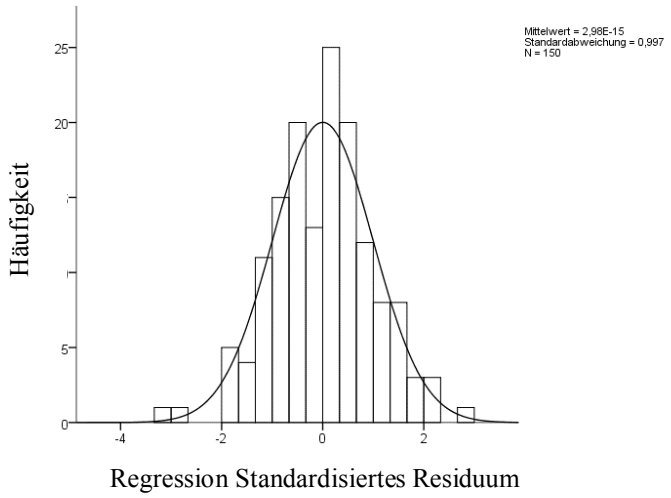

Abbildung 52: Graphische Darstellung der Normalverteilung der Residuen, Regressionsanalyse der Kanülengröße und der Herzgröße

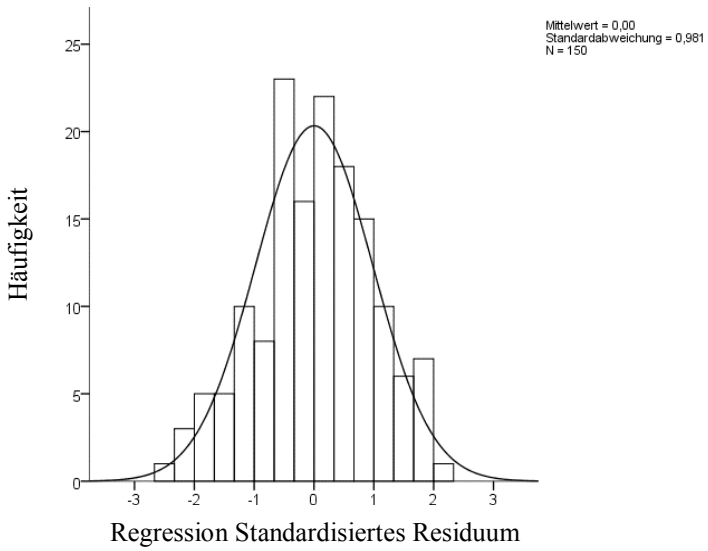

Abbildung 53: Graphische Überprüfung der Normalverteilung der Residuen, Regressionsanalyse der Körperdaten und der Herzgröße

Als weitere Voraussetzung dürfen keine Ausreißer im Datensatz vorliegen (Wentura und Pospeschill 2015). Der Datensatz wurde daher für die Regressionsanalyse verändert. Es wurden drei Probanden aus dem Datensatz ausgeschlossen. Diese Probanden unterscheiden sich hinsichtlich des Alters deutlich von den restlichen Probanden. Die Probandengruppe spiegelt vor allem die Altersgruppe über dem 70. Lebensjahr wider. Die Ausreißer sind 20, 30 und 56 Jahre alt. Für die Regressionsanalyse liegt das Probandenalter nach Anpassung des Datensatzes zwischen 66 und 97 Jahren. Ausreißer sind demnach nicht mehr in dem Datensatz enthalten. Demnach ist diese Voraussetzung erfüllt.

Es wurde eine stepwise regression mit einem schrittweisen Ein- bzw. Ausschluss von unabhängigen Variablen durchgeführt. Dieses Regressionsmodell bietet sich für eine explorative Analyse an. Der Einschluss einer unabhängigen Variabel erfolgte bei einem F-Wert mit einem Signifikanz-Niveau von $p \leq 0{,}05$. Der Ausschluss einer unabhängigen Variabel erfolgt bei einem F-Wert mit einem Signifikanz-Niveau von $p \geq 0{,}1$. Es werden insgesamt mehrere Modelle generiert. Die Analyse wird beendet, wenn kein besserer Schätzwert durch das Aufnehmen bzw. das Ausschließen von unabhängigen Variablen erzeugt werden kann. Der F-Wert stellt die Gesamtsignifikanz der Regressionsanalyse dar. Er bezieht sich auf die Nullhypothese, dass die Steigung der Regressionsgerade gleich Null ist. Die Alternativhypothese nimmt an, dass die Steigung verschieden von Null ist. Wenn der F-Wert verschieden von Null ist und wenn der p-Wert unter dem festgelegten Signifikanzniveau (hier $p < 0{,}05$) liegt, dann haben die Koeffizienten wahrscheinlich einen Einfluss auf die abhängige Variabel (Wentura und Pospeschill 2015). Diese beiden Bedingungen sind in der durchgeführten Regressionsanalyse gegeben. Das Signifikanzniveau des F-Wertes ist entscheidend für die Annahme bzw. die Ablehnung der Nullhypothese. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0{,}05$ kann die Nullhypothese verworfen werden.

10.2 Erhobene Messwerte

Tabelle 27: Ergebnisse der Ausmessungen der CT-Bilder

Proband-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Kanüle/Herz	0,7	0,61	0,64	0,65	0,6	0,8	0,71	0,65	0,74
Spannweite Kanüle 4	16,64	20,48	18,48	17,99	19,44	26,36	19,53	21,04	21,47
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	7,24	8,49	10,35	10,06	11,64	12,48	9,96	10,75	10,35
Kanüle 8 Max	129,04	116,29	107,35	110,26	135,04	123,38	134,96	94,15	136,65
Kanüle 8 Min	112,4	95,82	88,87	92,27	115,61	97,02	115,43	73,12	115,17
Kanüle 7 Max	76,34	73,19	69,45	84,46	77,54	97,28	82,06	78,85	87,75
Kanüle 7 Min	59,7	52,72	50,97	66,47	58,11	70,92	62,53	57,82	66,27
Kanüle 5 Max	61,54	79,46	87,75	72,79	82,47	87,82	68,78	78,15	87,59
Kanüle 5 Min	37,42	45,79	48,19	43,1	48,76	53,26	42,98	49,25	48,18
Kanüle 4 Max	48,24	44,49	54,35	66,06	58,64	86,48	63,96	68,75	73,35
Kanüle 4 Min	31,6	24,02	35,87	48,07	39,21	60,12	44,43	47,72	51,87
Kanüle-8	121,8	107,8	97	100,2	123,4	110,9	125	83,4	126,3
Kanüle -7	69,1	64,7	59,1	74,4	65,9	84,8	72,1	68,1	77,4
Kanüle-6	119	123	118	125	129	116	111	126	115
Kanüle-5	41,3	54,1	55,7	56,4	58,9	63,8	51,2	57,6	58,6
Kanüle-4	41	36	44	56	47	74	54	58	63
LV-Durch-2	23,4	31,3	48	44,9	40,3	54,9	37,5	56,2	34,6
LV-Quer-2	441,4	766,1	1766,3	1623,9	1270,6	2292,6	1120,8	2482,9	932
Spitze-AK2	55,3	60,9	63,1	78,5	72,2	93	68,4	84	79,5
Spitze-MK2	58,6	59,4	68,3	85,6	78,7	92,8	76	89	85,4
AK-Sinus-2	14,7	20,7	23,4	23,7	23,4	22,4	23,6	26	25,4
AK-Ring-2	21,6	25,9	24,2	24,8	27,2	29,3	26,2	25,4	28,5
MK-Ebene-2	29,6	41,1	33,1	37,2	36,8	39,5	35,8	46,6	38,7
Tx-Spitze-2	52,7	43,1	37,9	25,8	57,5	26,1	52,9	15,3	48,9
LV-Wand-2	28,1	28,7	15,1	18,4	18,9	10,8	18,1	10,1	14,4
Winkel-2	145	133	148	147	133	140	143	131	146
Winkel-1	61	58	57	62	59	71	68	62	75
Kanüle-3	123	136	121	125	130	121	115	125	115
Kanüle-2	45,8	59,5	50,4	52,6	60,6	61,6	51,7	60,3	61,6
Kanüle-1	52	41	43	59	57	77	58	66	71
LV-Durch-1	36,1	36,1	43,6	50,7	54,7	61,3	49,8	60,4	48,3
LV-Quer-1	995,9	1035	1482,9	1985,5	2352,8	2942,6	1900,3	2794,3	1766,4
Spitze-MS	58,9	47,8	50,6	68,5	70	85,7	65,1	74,5	78,2
Spitze-AK1	72,9	75,4	66,5	83,3	86,3	100,4	71,9	90,3	86,7
Spitze-MK1	80,2	74,5	71,2	91	93,1	109,5	83,1	94	97,5
AK-Sinus-1	16,7	25,7	19,5	22,4	19,6	18,5	27,6	27,2	32,8
AK-Ring-1	25,1	24,8	22,6	23,2	24,7	26,8	23,7	23,5	27,4
MK-Ebene-1	37,9	35,1	34,5	40,9	41,6	42,9	31,4	47,4	39,2
Tx-Spitze-1	47,5	45,7	38,2	28,1	55,5	26,1	49,2	16,7	49,3
LV-Wand-1	11,7	16,5	12,9	12,5	14,1	8,8	10,9	7,1	9,8

Proband-Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Kanüle/Herz	0,66	0,67	0,7	0,62	0,63	0,66	0,67	0,62	0,66	0,65
Spannweite Kanüle 4	18,14	15,2	13,75	22,66	19,85	16,47	21,49	21,43	18,77	20,5
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	9,58	8,78	6,87	11,4	8,36	9,6	9,73	11,6	9,69	11,02
Kanüle 8 Max	119,98	123,18	148,77	95,2	126,66	101,9	90,83	116,5	98,89	130,02
Kanüle 8 Min	101,83	107,98	135,03	72,55	106,8	85,43	69,34	95,07	80,13	109,51
Kanüle 7 Max	79,28	80,58	77,97	75,5	83,76	70,8	70,43	84,6	81,29	86,12
Kanüle 7 Min	61,13	65,38	64,23	52,85	63,9	54,33	48,94	63,17	62,53	65,61
Kanüle 5 Max	76,48	76,63	61,76	93,22	89,74	77,99	87,88	95,24	87,42	84,25
Kanüle 5 Min	48,03	46,91	38,68	55,85	59,25	45,8	52,84	64,13	55,49	53,51
Kanüle 4 Max	67,58	60,78	51,87	62,4	71,36	50,6	63,73	74,6	71,69	70,02
Kanüle 4 Min	49,43	45,58	38,13	39,75	51,5	34,13	42,24	53,17	52,93	49,51
Kanüle-8	110,4	114,4	141,9	83,8	118,3	92,3	81,1	104,9	89,2	119
Kanüle -7	69,7	71,8	71,1	64,1	75,4	61,2	60,7	73	71,6	75,1
Kanüle-6	121	122	115	127	137	123	122	131	121	124
Kanüle-5	54,4	56,5	48,1	68,1	67,9	52,9	58	73,9	63,8	62,1
Kanüle-4	58	52	45	51	63	41	54	63	62	59
LV-Durch-2	59,1	28,8	29,2	52	66,7	30,2	52,4	66,2	61,1	47,5
LV-Quer-2	2731,5	654,7	655,4	2160,7	3510,6	698,6	2153,4	3444,1	2822,6	1792,2
Spitze-AK2	80,5	74,2	59,9	78,2	96,9	62,4	77	98,6	88,1	84,4
Spitze-MK2	87,7	77,7	64,7	82,6	99,3	61,9	80,6	100,9	94,4	91
AK-Sinus-2	17,2	21,7	19,6	26,2	21	23,1	20,8	26,2	20,5	19,9
AK-Ring-2	25,9	23	25,5	30	28,9	22,4	27,4	30,8	25,5	29
MK-Ebene-2	48,9	39	33,2	39,6	41,6	33,8	39,5	48,7	48,5	46,1
Tx-Spitze-2	40,7	42,6	70,8	19,7	42,9	31,1	20,4	31,9	17,6	43,9
LV-Wand-2	11,7	19,8	26,1	13,1	12,4	20,2	6,7	10	9,6	16,1
Winkel-2	150	134	144	133	135	147	148	127	136	136
Winkel-1	66	77	63	59	56	51	73	63	66	55
Kanüle-3	126	131	119	124	135	131	123	132	124	129
Kanüle-2	55	60,1	54,2	63,5	76,5	60	57,9	75,8	62,8	63,7
Kanüle-1	62	58	55	58	66	55	53	55	60	69
LV-Durch-1	61,4	47	35,5	56	75,5	47,7	58,9	77,7	62	57,8
LV-Quer-1	3028,8	1738,5	959,6	2514,2	4374,9	1696,1	2743,3	4403,1	3076,8	2581,2
Spitze-MS	66,2	66,2	56,7	72,4	78,9	63,4	61,6	67,9	66,4	81,4
Spitze-AK1	83,1	87,6	74,4	83,3	104,3	82,5	74,3	94,5	86,8	95,9
Spitze-MK1	87,9	93,3	82,7	90,5	109,5	83,9	83	99,8	94,3	103,3
AK-Sinus-1	22,7	22,7	17,1	30,1	25	23,6	20,9	26,7	21,5	23,9
AK-Ring-1	20,7	23,6	27,5	25	24,9	23,8	26,6	28,1	29,9	26,3
MK-Ebene-1	44,6	42	35,7	37,7	46,2	35,7	36,4	50,6	44,8	41,7
Tx-Spitze-1	40,2	44,9	70,1	20,5	42	31,8	20,8	30,5	21	44,7
LV-Wand-1	8,6	8,1	14,4	8,1	8,6	9	9,2	7,1	10,6	10,9

Proband-Nr.	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Kanüle/Herz	0,78	0,73	0,71	0,7	0,75	0,73	0,7	0,68	0,56	0,68
Spannweite Kanüle 4	17,68	17,95	21,5	18,23	13,51	14,26	21,58	14,6	20,24	16,6
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	10,93	8,99	10,92	8,52	7,21	9,9	9,34	9,65	9,47	9,15
Kanüle 8 Max	119,53	109,69	124,92	125,42	103,11	134,6	114,74	118,25	88,87	107,65
Kanüle 8 Min	101,85	91,74	103,42	107,19	89,6	120,34	93,16	103,65	68,63	91,06
Kanüle 7 Max	88,63	89,49	96,62	80,62	73,71	90	84,54	81,75	75,07	85,75
Kanüle 7 Min	70,95	71,54	75,12	62,39	60,2	75,74	62,96	67,15	54,83	69,16
Kanüle 5 Max	70,79	84,94	97,22	80,88	82,27	85,76	85,04	77,58	108,99	83,61
Kanüle 5 Min	42,55	51,94	57,61	52,1	44,85	48,19	49,96	47,38	63,6	55,63
Kanüle 4 Max	65,93	79,99	85,92	67,52	53,21	75,9	70,34	60,65	64,47	74,15
Kanüle 4 Min	48,25	62,04	64,42	49,29	39,7	61,64	48,76	46,05	44,23	57,56
Kanüle-8	108,6	100,7	114	116,9	95,9	124,7	105,4	108,6	79,4	98,5
Kanüle -7	77,7	80,5	85,7	72,1	66,5	80,1	75,2	72,1	65,6	76,6
Kanüle-6	107	115	121	121	109	116	121	123	135	124
Kanüle-5	53,5	59,3	63,8	59,7	52,6	59,7	57,2	54,6	73,9	63,6
Kanüle-4	55	71	75	59	46	66	61	51	55	65
LV-Durch-2	23,8	57	62,8	44,5	22,9	36,7	36,9	35,3	68,2	42,1
LV-Quer-2	448,8	2524,9	3174,8	1558,2	413,3	1128,2	1080,2	985,9	3616,6	1397,1
Spitze-AK2	66,1	89,6	95,9	80,1	57,7	79,7	78,3	71,8	90,8	89,7
Spitze-MK2	70,5	97,7	105	84	61,6	89,8	86,8	75,5	97,9	95,4
AK-Sinus-2	24	22,8	28,8	21,1	29,6	32,4	23,2	25,8	24,7	26,8
AK-Ring-2	25,9	27	27,3	25,1	27,1	28,2	26,1	29,3	29,2	29,1
MK-Ebene-2	36,8	45,7	46,2	44,2	30,8	33,8	41,2	39,5	47,5	46,2
Tx-Spitze-2	30,9	20,2	28,3	44,8	29,4	44,6	30,2	36,5	13,8	21,9
LV-Wand-2	22,7	9,5	10,7	13,1	20,5	14,1	14,2	21,1	10,6	11,6
Winkel-2	152	131	132	142	142	148	137	141	134	122
Winkel-1	58	63	58	56	59	59	64	63	54	64
Kanüle-3	101	117	121	118	112	115	122	121	129	132
Kanüle-2	52,2	61,6	67,4	60,9	50,7	60,5	60,9	58,9	70,5	72,7
Kanüle-1	72	72	83	70	59	73	63	65	64	63
LV-Durch-1	36,7	56	75,7	55,6	43,3	53,7	39,2	52,9	68,2	60,3
LV-Quer-1	1008,7	2439	4472,3	2417,7	1365	2322,3	1220,6	2121,6	3606,6	2812,7
Spitze-MS	67	79,2	94,3	77,6	61,2	78,7	67,7	57,7	77,3	86,8
Spitze-AK1	79,8	91,7	105,4	89,6	73,9	90	80,7	86,2	92	100,2
Spitze-MK1	87,1	100,2	114,7	98,7	80,9	103,7	90,6	89,8	102	105,2
AK-Sinus-1	24,8	22,9	27	25,2	24,5	29,6	24,3	25,1	19,8	24,4
AK-Ring-1	23,3	25	26,5	25,1	26,8	30	25,3	24,3	30,8	28,1
MK-Ebene-1	36,3	48,4	48,2	43,9	34,7	33,1	41,2	41,1	49,3	44,9
Tx-Spitze-1	30,9	20,1	28,6	53,4	30,5	41,3	28,3	42,1	16,4	29,3
LV-Wand-1	11,6	7,1	6,8	6,6	8,9	10	10,5	9,3	5,5	6,7

Proband-Nr.	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Kanüle/Herz	0,73	0,64	0,67	0,56	0,62	0,68	0,62	0,61	0,55	0,63
Spannweite Kanüle 4	14,29	22,96	18,11	18,15	17,79	20,38	16,97	17,75	18,89	16,59
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	7,85	16,8	10,25	9,5	8,85	10,72	10,04	13,79	11,03	11,35
Kanüle 8 Max	105,05	139,6	118,15	83,2	99,05	123,52	99,74	113,19	105,23	112,95
Kanüle 8 Min	90,76	116,65	100,05	65,06	81,26	103,14	82,77	95,43	86,33	96,36
Kanüle 7 Max	78,75	89	82,25	62,1	72,35	74,52	68,64	74,89	74,93	78,65
Kanüle 7 Min	64,46	66,05	64,15	43,96	54,56	54,14	51,67	57,13	56,03	62,06
Kanüle 5 Max	62,52	93,94	72,19	88,55	89,26	68,75	80,03	82,3	105,12	72,06
Kanüle 5 Min	40,18	52,2	42,7	52,83	47,64	37,15	42,14	47,24	61,43	42,82
Kanüle 4 Max	63,85	74,8	59,25	53,5	55,85	58,72	60,04	51,79	68,03	64,35
Kanüle 4 Min	49,56	51,85	41,15	35,36	38,06	38,34	43,07	34,03	49,13	47,76
Kanüle-8	97,2	122,8	107,9	73,7	90,2	112,8	89,7	99,4	94,2	101,6
Kanüle -7	70,9	72,2	72	52,6	63,5	63,8	58,6	61,1	63,9	67,3
Kanüle-6	114	122	120	130	120	114	129	113	138	119
Kanüle-5	46,3	61,1	52,2	63,7	60,3	46,9	51,6	56,2	72,8	51,6
Kanüle-4	56	58	49	44	47	48	50	38	57	53
LV-Durch-2	21,9	49,3	31,9	44,5	49,9	32,9	46,3	37,7	59,2	50,3
LV-Quer-2	363,2	1938,7	820,9	1521,7	1835,1	865,3	1733,7	1146,3	2871,9	2063,6
Spitze-AK2	72,1	83,8	67,2	74,2	68,8	61,3	72,5	58,7	98,2	73,1
Spitze-MK2	76,9	90,9	73,6	78,8	76	70,9	80,4	62,7	102,8	83,9
AK-Sinus-2	27,9	19,8	20,4	19,9	21,2	19	17,9	26,3	25,1	24,1
AK-Ring-2	25	26,6	25,2	26,3	30,3	28	23	30,8	30,3	32
MK-Ebene-2	34,1	44,8	39,9	42,5	46,4	30,6	36,3	44,3	46,1	44,5
Tx-Spitze-2	26,3	50,6	35,9	21,1	26,7	49	31,1	38,3	30,3	34,3
LV-Wand-2	14,9	14,2	23	8,6	16,5	15,8	8,6	23,1	6,9	14,3
Winkel-2	151	142	137	120	139	158	121	154	126	150
Winkel-1	67	48	64	64	57	62	74	69	59	38
Kanüle-3	121	128	126	132	117	115	139	118	136	125
Kanüle-2	59,5	63,5	55,9	62,5	62,3	50	59,1	57,5	71	60,7
Kanüle-1	66	57	63	57	62	58	52	52	61	58
LV-Durch-1	34,3	53,7	49,7	52,7	55,9	46,5	53,4	54	68,6	57
LV-Quer-1	908,3	2353,6	1981,9	2167,4	2514,9	1667,7	2332,8	2255,2	3683	2519,3
Spitze-MS	71,5	69,1	73,6	72,8	71,1	59,8	74,9	54,8	81,2	69,6
Spitze-AK1	85,9	88	90	85,6	85,1	72,2	83,8	73,5	95,2	85,8
Spitze-MK1	93	94,8	98,8	92,9	92,5	81,1	90,5	80,6	104,5	94,5
AK-Sinus-1	29,5	20,1	19,7	20,2	27,5	21,4	18,4	28,5	24,4	24,6
AK-Ring-1	31,7	27,4	26,9	25,8	21,4	28,1	25,6	24,7	27,7	32
MK-Ebene-1	30,8	46,1	44,4	42,6	51,3	32,2	37,1	46,4	43,5	48,9
Tx-Spitze-1	25,2	51,2	36,5	19,6	29,1	47,6	30,4	41,6	30,5	35,2
LV-Wand-1	9,2	11,9	8,4	7,3	5,5	11,8	5,2	9,7	5,8	8,8

Proband-Nr.	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Kanüle/Herz	0,65	0,65	0,73	0,67	0,62	0,71	0,67	0,66	0,7	0,59
Spannweite Kanüle 4	17,99	13,32	14,04	19,68	14,48	16,62	16,66	13,85	20,52	25,4
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	13,41	8,92	6,71	8,81	10,07	7,71	10,8	8,76	11,84	11,74
Kanüle 8 Max	107,41	105,82	146,11	98,21	121,07	118,71	136,5	132,76	116,74	107,44
Kanüle 8 Min	89,42	92,5	132,07	78,53	106,59	102,1	119,85	118,9	96,22	82,04
Kanüle 7 Max	86,71	73,42	86,41	74,61	78,97	83,51	91,4	80,56	95,34	75,54
Kanüle 7 Min	68,72	60,1	72,37	54,93	64,49	66,9	74,75	66,7	74,82	50,14
Kanüle 5 Max	88,03	70,75	75,7	79,61	83,26	82,58	91,38	71,25	105,54	98,19
Kanüle 5 Min	54,29	47,74	50,6	49,21	50,47	49,16	53,59	49,6	50	58,65
Kanüle 4 Max	74,41	56,92	66,71	66,81	64,07	70,71	73,8	58,76	85,84	54,74
Kanüle 4 Min	56,42	43,6	52,67	47,13	49,59	54,1	57,15	44,9	65,32	29,34
Kanüle-8	94	96,9	139,4	89,4	111	111	125,7	124	104,9	95,7
Kanüle -7	73,3	64,5	79,7	65,8	68,9	75,8	80,6	71,8	83,5	63,8
Kanüle-6	132	118	114	130	127	114	127	115	118	123
Kanüle-5	63,9	54,3	60,4	61,1	58,4	58,1	61,5	59,1	59,1	65,8
Kanüle-4	61	48	60	58	54	63	63	50	74	43
LV-Durch-2	45,7	43,4	38,6	52,7	52,4	42,2	41,4	33,4	50	32,2
LV-Quer-2	1632,7	1435,5	1136,2	2142,4	2165,3	1334,1	1343,6	835,9	1906,5	807,4
Spitze-AK2	90,2	71	75,6	80,6	81,3	78,6	90,5	71,6	95,8	71,4
Spitze-MK2	93,8	73,4	81,9	87	87,5	88,5	93,8	76,1	105	72,7
AK-Sinus-2	22,4	21,1	28,8	26,8	17,4	22,4	22,6	28,7	22,7	22,5
AK-Ring-2	22,3	24,1	28,4	25,9	23,5	26,1	24,5	29,4	28,7	30,4
MK-Ebene-2	36,8	43,2	34,5	36,5	40,5	40,6	43	46,4	44,4	56,3
Tx-Spitze-2	20,7	32,4	59,7	23,6	42,1	35,2	45,1	52,2	21,4	31,9
LV-Wand-2	12,3	16,5	19,7	7,8	14,9	12,8	17,6	21,8	9,5	20,8
Winkel-2	130	142	142	133	146	126	143	144	144	120
Winkel-1	65	61	63	69	58	70	71	54	59	74
Kanüle-3	131	115	114	133	126	122	129	122	117	129
Kanüle-2	64,3	54,8	60,2	60,9	59,6	63,3	67,2	66,2	63,6	71,4
Kanüle-1	58	65	74	57	62	72	69	56	68	54
LV-Durch-1	47,5	53,8	41,3	55,6	57,7	48,8	51,7	43,3	51,1	50,3
LV-Quer-1	1778,3	2138	1344,3	2419,3	2571,5	1886	2078,5	1537,7	2044,6	1942,8
Spitze-MS	70,3	70,3	75,7	73,9	72,8	76,8	85,8	61,6	75,6	67,3
Spitze-AK1	87,3	83,7	90,3	82,5	87,5	93,6	96,1	81,9	86,9	88,8
Spitze-MK1	90,8	90,7	100,6	90,4	93,5	98,4	99,5	87,9	98,1	91,2
AK-Sinus-1	22,8	21	21,5	25,7	17,5	19,7	21,7	25,4	23,2	28
AK-Ring-1	25,3	24,5	28,1	23,5	22,7	24,9	22,8	29,3	27	24,8
MK-Ebene-1	38,4	41,8	42,3	36,6	41,5	38,8	41	48,1	40,8	50,9
Tx-Spitze-1	28,1	33,2	56,3	22,8	43,3	33,5	46,7	58,1	18,7	31,4
LV-Wand-1	9,7	6,3	9,5	8,8	12,3	5,9	9,9	11,7	11,4	8

Proband-Nr.	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
Kanüle/Herz	0,67	0,65	0,53	0,73	0,69	0,65	0,69	0,71	0,74	0,67
Spannweite Kanüle 4	14,92	19,9	17,1	16,23	18,45	15,41	11,21	19,48	18,87	19,14
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	9,71	10,6	12,59	9,2	10,73	9,32	5,88	9,98	8,6	9,95
Kanüle 8 Max	118,41	136,2	98,39	121	120,03	104,22	133,98	143,58	109,5	114,75
Kanüle 8 Min	103,5	116,3	81,29	104,76	101,58	88,82	122,78	124,09	90,63	95,61
Kanüle 7 Max	74,71	85,1	64,79	81,1	86,53	77,32	80,58	89,78	91,1	74,15
Kanüle 7 Min	59,8	65,2	47,69	64,86	68,08	61,92	69,38	70,29	72,23	55,01
Kanüle 5 Max	77,98	83,05	89,15	76,64	94,9	88,65	81,88	94,32	80,21	93,57
Kanüle 5 Min	39,9	55,96	51,83	44,61	54,14	49,7	44,55	51,88	45,17	51,46
Kanüle 4 Max	58,71	68,6	45,59	68,2	76,73	65,32	52,88	70,98	75,6	62,95
Kanüle 4 Min	43,8	48,7	28,49	51,96	58,28	49,92	41,68	51,49	56,73	43,81
Kanüle-8	108,7	125,6	85,8	111,8	109,3	94,9	128,1	133,6	100,9	104,8
Kanüle -7	65	74,5	52,2	71,9	75,8	68	74,7	79,8	82,5	64,2
Kanüle-6	119	122	129	111	122	127	116	120	115	119
Kanüle-5	52,4	65,3	62,3	54,1	64,1	57,7	53,1	62,2	56,1	59,2
Kanüle-4	49	58	33	59	66	56	47	61	67	53
LV-Durch-2	25,7	46,7	23,5	27,9	52,5	47,5	25,5	39,8	48,4	45,8
LV-Quer-2	520,5	1760,7	429,7	634,4	2179,3	1838,1	499,3	1242,5	1821	1653,2
Spitze-AK2	64,8	81,9	59,2	72,5	88,6	80	60,1	80,7	83,8	74,1
Spitze-MK2	72,6	89,3	62,1	81	95,1	85,6	68,2	85,9	90,4	78,8
AK-Sinus-2	23,1	23,9	22	23,7	20,2	15,8	26,5	27,9	25,4	18,1
AK-Ring-2	25,8	30,6	26,4	25,2	27,1	25,1	24,8	28,2	29,2	27,6
MK-Ebene-2	32,6	45	38,7	36	48	43,6	30,1	37,8	46,8	46,9
Tx-Spitze-2	43,7	51,1	33,6	39,9	33,5	26,9	53,4	53,8	18,4	40,6
LV-Wand-2	16	16,5	19,2	12,9	9,8	12	27,7	18,8	15,5	11,2
Winkel-2	143	142	112	149	138	141	152	135	133	144
Winkel-1	43	52	74	57	43	49	56	52	63	55
Kanüle-3	124	125	130	108	120	131	118	125	119	116
Kanüle-2	57,8	68,4	62,4	52	63,7	62,4	56,6	67,5	58,9	57,7
Kanüle-1	54	71	43	80	63	53	65	64	70	61
LV-Durch-1	45,6	57,8	35,2	41	60,4	49,7	37,2	50,9	52,4	58,4
LV-Quer-1	1459,9	2645,1	1004,5	1330,5	2762,6	1995,6	962,1	2036,4	2144,9	2554
Spitze-MS	60,4	80,5	55,1	78,4	74,6	65,1	67	71,6	69,2	67,6
Spitze-AK1	73,1	96,5	73,6	91,3	87,6	83,1	80	89,9	90,2	82,7
Spitze-MK1	80,3	107,1	77,7	102,9	94,3	88,1	88,8	97,9	99,1	91,8
AK-Sinus-1	22,2	21,9	22,3	21,1	20,3	18,4	27,8	31,1	24,8	16,5
AK-Ring-1	25,6	26,7	28,8	28,2	26,4	23,1	24,2	25,8	26,6	30,5
MK-Ebene-1	31,1	47,4	41,7	35,9	47,9	43,8	33,7	40,1	47,6	49,6
Tx-Spitze-1	48,1	52,6	32,3	35,5	35,7	26,6	51,8	48,8	17,1	41,2
LV-Wand-1	11	7,4	8,9	5,1	8,5	8,6	12,3	11,7	10,9	6,9

Proband-Nr.	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
Kanüle/Herz	0,6	0,76	0,68	0,67	0,63	0,61	0,66	0,63	0,66	0,7
Spannweite Kanüle 4	19,91	26,54	15,34	17,75	19,71	14,17	16,97	17,06	18,25	17,09
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	8,52	13,7	8,21	8,67	9,95	8,51	9,68	8,96	8,49	8,72
Kanüle 8 Max	96,42	108,8	102,71	124,17	115,95	120,41	112,78	130,26	117,39	124,62
Kanüle 8 Min	76,5	82,27	87,37	106,43	96,24	106,24	95,81	113,2	99,14	107,53
Kanüle 7 Max	75,02	91,8	83,81	86,57	78,25	73,21	77,88	82,86	75,19	86,52
Kanüle 7 Min	55,1	65,27	68,47	68,83	58,54	59,04	60,91	65,8	56,94	69,43
Kanüle 5 Max	104,21	88,62	92,36	72,4	79,7	84,21	84,69	85,88	83,29	78,75
Kanüle 5 Min	64,88	47,99	46,74	47,12	46,51	56,76	51,23	56,83	47,82	49,23
Kanüle 4 Max	61,52	75,9	67,21	57,67	63,95	64,51	67,68	70,96	61,49	75,72
Kanüle 4 Min	41,6	49,37	51,87	39,93	44,24	50,34	50,71	53,9	43,24	58,63
Kanüle-8	87,9	95,1	94,5	115,5	106	111,9	103,1	121,3	108,9	115,9
Kanüle -7	66,5	78,1	75,6	77,9	68,3	64,7	68,2	73,9	66,7	77,8
Kanüle-6	129	127	121	117	124	144	118	119	120	121
Kanüle-5	70,6	52	56,2	53,1	55,7	62,9	57,8	64	55,5	55,3
Kanüle-4	53	62,2	59	49	54	56	58	62	53	67
LV-Durch-2	48	46,6	29,7	30,5	46,6	47,9	54,1	52,3	42,8	59,1
LV-Quer-2	1861,1	1703,7	671,7	761,8	1531,7	1843,5	2283,8	2182,6	1486,3	2659,7
Spitze-AK2	88,1	77	81	66,2	76,4	94,2	79,8	88,3	73,8	88,9
Spitze-MK2	88,9	81,5	87,3	73,1	86,2	92,4	88,1	97,9	80,1	95,2
AK-Sinus-2	18,2	24,3	19,7	20,4	17,7	18,3	17,7	21,5	17,2	18,7
AK-Ring-2	30,8	29	26,9	28,2	31	22,1	23,1	30,1	26,2	26,5
MK-Ebene-2	50,3	40	48	37,1	39,2	35,2	51,7	53,7	41,8	45,5
Tx-Spitze-2	21,4	17	18,9	37,6	37,7	47,2	34,9	47,4	42,2	38,1
LV-Wand-2	13,5	15,9	16,6	28,9	14,3	8,7	10,2	11,9	13,7	10,8
Winkel-2	124	133	142	144	153	108	145	145	138	147
Winkel-1	66	48	56	56	71	45	43	66	59	69
Kanüle-3	130	132	118	120	119	137	117	121	120	118
Kanüle-2	70,7	64,6	58,8	56,4	53,8	67,5	60,4	62,7	53,1	53,8
Kanüle-1	66	62	66	62	52	71	67	65	59	70
LV-Durch-1	57	61,7	45,2	36,4	45,6	59,7	60,9	64,1	49	63,6
LV-Quer-1	2572,3	2960,5	1554,5	1033,7	1573,8	2562,3	2969,3	3155,2	1902,2	3056,9
Spitze-MS	79,6	74,8	71,6	72	52,6	77,7	72,9	72	64,5	73,6
Spitze-AK1	97,7	89,6	86	77,6	72	105,3	89,9	91,2	78,1	88,9
Spitze-MK1	99	97	90,9	90,9	77,5	104,8	98,1	99,5	87,7	97
AK-Sinus-1	19,8	28	18,1	24,2	20,5	23,7	19,2	19,1	19,3	17,8
AK-Ring-1	25,3	29,9	27,7	26,2	27	25,3	24,8	29,2	25,5	25,3
MK-Ebene-1	45,5	34,1	42,6	34,6	41,8	39,6	47	52,1	40,5	43,6
Tx-Spitze-1	22,4	19,8	19,7	37,6	40,5	43,7	34	50,5	39,6	40,8
LV-Wand-1	8,7	7,7	11,8	13,4	13,2	6,9	4,6	9,7	12,4	7,5

Proband-Nr.	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
Kanüle/Herz	0,76	0,61	0,75	0,73	0,63	0,61	0,66	0,63	0,69	0,51
Spannweite Kanüle 4	15,61	15,9	14,28	16,07	22,2	16,2	15,17	15,89	18,96	17,9
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	6,23	7,7	4,83	8,71	11,54	9,61	8,03	9,32	9,79	11,6
Kanüle 8 Max	125,63	118,6	116,33	109,01	124,74	81,61	127,63	102,72	121,19	84,1
Kanüle 8 Min	110,03	102,7	102,05	92,93	102,55	65,41	112,46	86,83	102,22	66,19
Kanüle 7 Max	81,53	73,3	84,33	83,51	75,84	60,41	78,73	64,72	83,09	60,6
Kanüle 7 Min	65,93	57,4	70,05	67,43	53,65	44,21	63,56	48,83	64,12	42,69
Kanüle 5 Max	68,74	72,69	85,53	78,18	91,75	77,23	82,89	87,49	97,05	91,05
Kanüle 5 Min	45,65	47,15	51,02	51,6	56,44	45,06	52,93	48,97	57	49,49
Kanüle 4 Max	64,23	48,7	69,83	77,71	61,54	51,61	66,03	53,32	75,79	42,6
Kanüle 4 Min	48,63	32,8	55,55	61,63	39,35	35,41	50,86	37,43	56,82	24,69
Kanüle-8	119,4	110,9	111,5	100,3	113,2	72	119,6	93,4	111,4	72,5
Kanüle -7	75,3	65,6	79,5	74,8	64,3	50,8	70,7	55,4	73,3	49
Kanüle-6	111	127	112	119	119	129	129	120	131	134
Kanüle-5	50	55,6	59,2	59,5	62,6	50,4	59,7	55,4	65,7	60
Kanüle-4	58	41	65	69	50	42	58	44	66	31
LV-Durch-2	23	26,4	40,6	50,1	40,6	47,9	45	46,2	56	38
LV-Quer-2	409,3	549,5	1332,2	2022,6	1360,6	1783,9	1602,1	1697,6	2571	1102,1
Spitze-AK2	70,1	63	81,2	87,1	73	62,5	84,7	62,5	94,9	55
Spitze-MK2	76	67,5	87	94,9	79,6	68,6	87,9	69,6	96,1	60,8
AK-Sinus-2	22,9	17,9	26,1	22,8	23,8	18,4	16,3	26,2	22,9	22
AK-Ring-2	24,6	25,5	29,1	28,6	29,5	23	25,9	27,2	24,2	27,9
MK-Ebene-2	34,3	38,4	36,8	37,1	49,8	32	41,2	32,5	46,7	29,5
Tx-Spitze-2	44,1	45,3	32	25,5	48,9	21,2	48,9	38	38,1	23,5
LV-Wand-2	17,3	24,6	14,5	5,8	14,3	8,8	12,7	11,4	7,3	18
Winkel-2	148	135	143	141	149	135	137	136	120	136
Winkel-1	51	72	58	67	49	58	67	57	64	58
Kanüle-3	112	122	110	115	119	126	125	118	133	133
Kanüle-2	53,2	56,4	53,3	60,7	63,3	50,1	63,7	54,1	65,4	62
Kanüle-1	66	54	76	75	59	45	52	55	69	34
LV-Durch-1	34,2	35,9	45,9	55,8	55,7	49,7	42,7	46,7	66,4	45,1
LV-Quer-1	836,4	991,2	1615,9	2494,3	2404,4	1968,4	1416,9	1733,9	3520,9	1555,6
Spitze-MS	72,1	56,2	82	80,8	64	57,3	61,4	58,2	80,8	47,9
Spitze-AK1	80,4	75,1	88,1	89,8	81,9	63,2	80,4	70	96,9	61,9
Spitze-MK1	87,8	80,6	97,7	100,1	89,4	71,1	81,5	77,3	99,5	68,1
AK-Sinus-1	24,6	18,9	18,6	23,2	21,3	20,9	16,7	23	21,9	16,4
AK-Ring-1	25,2	25,1	27,2	29,9	28,5	24,4	24,3	28,4	24	26,8
MK-Ebene-1	34,1	39,8	41	38,4	51,3	27,8	47,1	28,6	43	36,3
Tx-Spitze-1	47,4	46	33	26,5	50,3	21,4	46,9	34,1	42,9	26
LV-Wand-1	10,1	11,8	10,7	6,7	9,8	7,6	12,4	7,4	5,6	12

Proband-Nr.	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
Kanüle/Herz	0,58	0,56	0,61	0,61	0,57	0,61	0,69	0,65	0,69	0,76
Spannweite Kanüle 4	17,48	18,7	12,64	14,04	15,68	12,85	18,58	14,94	14,28	10,15
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	9,7	13,97	7,18	8,4	9,37	8,62	8,66	11,73	6,93	6,1
Kanüle 8 Max	90,4	105,87		86,4	94,37		108,26		123,63	121,8
Kanüle 8 Min	72,92	87,17		72,36	78,68		89,68		109,35	111,65
Kanüle 7 Max	65,6	65,87	72,08	61,8	64,17	64,62	82,16	86,43	74,03	74,3
Kanüle 7 Min	48,12	47,17	59,44	47,76	48,48	51,77	63,58	71,49	59,75	64,15
Kanüle 5 Max	90,03	80,18	63,31	90,73	87,41	70,12	79,61	92,18	78,47	72,95
Kanüle 5 Min	50,09	49,07	43,86	52,53	53,47	42,83	49,27	52,9	44,74	41,81
Kanüle 4 Max	51,7	56,97	44,18	54,4	55,37	47,62	65,66	64,73	63,93	60,1
Kanüle 4 Min	34,22	38,27	31,54	40,36	39,68	34,77	47,08	49,79	49,65	49,95
Kanüle-8	80,7	91,9		78	85		99,6		116,7	115,7
Kanüle -7	55,9	51,9	64,9	53,4	54,8	56	73,5	74,7	67,1	68,2
Kanüle-6	128	132	114	137	130	125	128	119	118	110
Kanüle-5	63,9	60,6	53,6	63,1	62,6	51,6	61	65,9	56,6	53,3
Kanüle-4	42	43	37	46	46	39	57	53	57	54
LV-Durch-2	39,8	50,8	27,7	40,2	39,7	28,4	42,7	34,5	62,6	20,9
LV-Quer-2	1217	1969	602,4	1295,9	1249,4	633,7	1430,6	943,8	2878,8	378,1
Spitze-AK2	69,1	70,3	51,1	75,1	73,3	58,1	78,8	73,6	72,6	66,5
Spitze-MK2	72,5	76,5	60,7	75	80,8	63,9	83	81,5	82,6	70,9
AK-Sinus-2	17	17,8	19,7	16	15,9	16,4	17,7	19,7	20,7	22,3
AK-Ring-2	24,2	24,8	24,6	20	25,2	23,2	23,4	29,5	25,1	23,2
MK-Ebene-2	44,3	36	35,9	35,7	43,2	34,9	39,8	42,6	36,2	37,2
Tx-Spitze-2	24,8	40		24,6	30,2		26,1		49,6	47,5
LV-Wand-2	13,9	8,9	27,9	7,4	8,8	17	16,5	21,7	10,1	14,2
Winkel-2	126	134	144	136	146	137	135	138	133	131
Winkel-1	54	65	66	42	50	53	62	61	82	64
Kanüle-3	131	130	113	135	130	120	129	118	122	111
Kanüle-2	63	61,5	55	65,7	62,3	56	63,2	63,2	60,2	57,7
Kanüle-1	50	44	55	48	48	56	66	58	64	63
LV-Durch-1	54,2	50,4	41,6	50,6	54,5	45,4	54,2	35,9	70,5	39,4
LV-Quer-1	2295,3	1911,4	1400,9	1946,1	2278,2	1601,6	2217,3	990,6	3682,4	1199
Spitze-MS	64,6	55,3	59	63	57,9	63,6	74,2	66,3	70,1	65,2
Spitze-AK1	79,5	72,1	72,2	81,9	74,2	74,7	91,5	78,8	81,7	77,9
Spitze-MK1	85,8	76,7	83,2	84,8	81,7	84,1	95,7	87,5	91,8	85,8
AK-Sinus-1	15,1	15,1	17	16,8	16,7	18,1	21,9	17,6	20,7	23,4
AK-Ring-1	21,1	27,2	25,4	21,6	24,5	25,2	20,4	27,7	23,8	26,6
MK-Ebene-1	44	42,8	41,9	43,6	42,4	35,4	38,3	47,2	34,5	40,1
Tx-Spitze-1	25,8	41,6	55,9	23,4	37,1		30,7		43,8	50,8
LV-Wand-1	7,2	8,6	10,3	5,4	8,1	9,1	7,6	17,8	5,2	7,6

Proband-Nr.	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
Kanüle/Herz	0,62	0,68	0,67	0,62	0,64	0,68	0,61	0,73	0,68	0,69
Spannweite Kanüle 4	17,62	18,81	12,5	16,3	9,69	17,93	13,04	18,44	18,26	18,12
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	13,5	10,02	5,24	11,1	5,58	10,25	6,98	8,52	9,71	7,92
Kanüle 8 Max	125,1	102,12	94,54	106,9	101,18	145,95	134,28	105,62	105,21	118,32
Kanüle 8 Min	107,49	83,31	82,04	90,6	91,49	128,02	121,24	87,18	86,94	100,2
Kanüle 7 Max	70,6	78,72	65,94	75,8	67,98	73,65	71,18	82,12	76,71	94,22
Kanüle 7 Min	52,99	59,91	53,44	59,5	58,29	55,72	58,14	63,68	58,44	76,1
Kanüle 5 Max	80,29	85,18	80,85	89,49	78,82	78,86	81,11	93,81	95,91	90,13
Kanüle 5 Min	47,75	45,96	41,15	49,18	41,71	47,01	42	49,09	54,08	52,23
Kanüle 4 Max	59,5	69,02	51,24	63,1	41,58	59,25	43,98	70,52	71,71	71,92
Kanüle 4 Min	41,89	50,21	38,74	46,8	31,89	41,32	30,94	52,08	53,44	53,8
Kanüle-8	111,6	92,1	89,3	95,8	95,6	135,7	127,3	97,1	95,5	110,4
Kanüle -7	57,1	68,7	60,7	64,7	62,4	63,4	64,2	73,6	67	86,3
Kanüle-6	126	128	123	129	124	124	121	121	130	126
Kanüle-5	59,9	62,9	54,6	62,8	53,1	61,1	55,2	63,2	63,1	63,6
Kanüle-4	46	59	46	52	36	49	37	62	62	64
LV-Durch-2	38,7	43,4	40,7	37,7	20,9	35,8	26,4	31,8	41,3	31,7
LV-Quer-2	1172,3	1524,2	1307,3	1119,5	340,9	968,5	534,7	789	1323,6	783,7
Spitze-AK2	67,1	80,1	64,5	75	55,6	67,4	54,4	81,7	90,8	89,2
Spitze-MK2	74	87,4	68,5	83,3	56,6	71,7	60,8	84,7	91,8	93,3
AK-Sinus-2	21,7	21,3	19,2	18,4	15,5	18,6	22,3	19,9	15,9	19,5
AK-Ring-2	28,6	26,2	21,2	28,8	19,5	23,3	27,5	24	24,7	23,5
MK-Ebene-2	32,4	36	31,8	30	33,5	34,7	34,5	44,2	45,8	45,3
Tx-Spitze-2	54,5	23,4	28,6	31,1	33,2	72,3	63,1	23,5	28,5	24,1
LV-Wand-2	11,1	9,7	14,7	12,7	26,4	14,4	27,2	11,6	5	22,3
Winkel-2	134	139	130	131	142	129	135	122	126	115
Winkel-1	52	61	50	59	62	59	56	60	52	55
Kanüle-3	126	125	129	129	123	129	126	127	131	123
Kanüle-2	58	66	56,9	60	55,6	59,7	58,6	63,1	64	65
Kanüle-1	43	57	49	56	50	58	50	59	62	74
LV-Durch-1	37,3	44,9	41,9	46,1	36,6	55,3	41,1	50,7	55	47,3
LV-Quer-1	1083,3	1591	1333,9	1665	1040,8	2262,1	1315,2	1920	2363,6	1777,7
Spitze-MS	46,2	67,1	56,7	61,8	55,4	68,5	60,2	65,8	72,9	78
Spitze-AK1	61,5	79,3	70,7	76,2	70,4	81,2	72,2	83,3	92,9	96,7
Spitze-MK1	68,9	85,1	73,9	85,3	74,8	86,2	76,9	87,9	93,9	100,2
AK-Sinus-1	21,8	20,8	17,5	24,4	16,1	16,8	18,6	20,3	15,4	18,6
AK-Ring-1	25,7	25,2	19,9	24	20,9	23,3	24,1	22,3	22,7	22,7
MK-Ebene-1	34,9	39,2	32,7	26	38,7	33,1	34,4	40,7	46,3	45,8
Tx-Spitze-1	57,4	22,3	29,3	31,9	34,9	69,1	32,4	22,8	28,8	21,5
LV-Wand-1	13	9,1	9,6	11,7	11	7	16,2	8,6	3,2	14

Proband-Nr.	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109
Kanüle/Herz	0,73	0,54	0,69	0,66	0,71	0,63	0,7	0,61	0,65	0,62
Spannweite Kanüle 4	11,9	21,06	17,54	19,83	15,79	10,01	13	20,93	23,96	16,85
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	6,81	13,33	9,05	10,99	8,04	7,29	6,05	13,57	13,7	11,58
Kanüle 8 Max	113,81	94,93	102,65	103,69			123,45	105,87	115	92,58
Kanüle 8 Min	101,91	73,88	85,11	83,86			110,45	84,94	91,04	75,73
Kanüle 7 Max	75,01	65,63	71,55	70,89	68,44	67,59	81,45	79,07	78,7	65,68
Kanüle 7 Min	63,11	44,58	54,01	51,06	52,65	57,58	68,45	58,14	54,74	48,83
Kanüle 5 Max	68,51	79,13	78,28	83,58	71,36	72,94	74,24	105,11	87,79	89,09
Kanüle 5 Min	44,45	48,8	46,98	45,31	43,31	44,23	48,69	67,02	57,87	50,68
Kanüle 4 Max	60,81	51,33	66,05	60,99	56,04	46,29	54,05	70,57	68,7	50,58
Kanüle 4 Min	48,91	30,28	48,51	41,16	40,25	36,28	41,05	49,64	44,74	33,73
Kanüle-8	107	81,6	93,6	92,7			117,4	92,3	101,3	81
Kanüle -7	68,2	52,3	62,5	59,9	60,4	60,3	75,4	65,5	65	54,1
Kanüle-6	117	127	119	122	116	120	112	134	133	130
Kanüle-5	57,1	59,1	57,6	57,7	52,7	55,2	60,2	81,3	72,1	64,6
Kanüle-4	54	38	57	50	48	39	48	57	55	39
LV-Durch-2	24,3	43	43,3	42,5	28,1	19,1	18,5	45,4	40,3	27,9
LV-Quer-2	409,5	1412,4	1470,2	1451,5	630	284,9	293,9	1685	1286,9	619,3
Spitze-AK2	67	60,5	73,2	68,1	64,6	55,4	61,5	92,2	84,1	60,5
Spitze-MK2	73,9	70,8	82,1	75,7	68	61,5	68,3	92,7	84,7	63,3
AK-Sinus-2	16,8	19,2	16,4	11,9	18,3	15,9	24,1	22,6	18,5	22,2
AK-Ring-2	22,9	24,7	22,6	26,1	26	22,2	24,3	25,2	24,1	23,2
MK-Ebene-2	31,6	36,9	40,8	41,1	37,3	29,4	33,6	39	38,7	29,6
Tx-Spitze-2	38,8	29,3	31,1	32,8			42	26,8	36,3	26,9
LV-Wand-2	14,2	14,3	5,5	9,9	12,4	21,3	27,4	8,5	10	15,1
Winkel-2	144	149	155	134	143	154	153	112	109	126
Winkel-1	59	55	53	58	56	69	63	53	67	55
Kanüle-3	117	121	121	122	120	119	112	138	141	131
Kanüle-2	61,3	57,9	60,7	63,7	55,8	57,6	58,9	83,9	79,6	67
Kanüle-1	64	49	63	56	52	45	55	64	48	47
LV-Durch-1	33,3	46,6	56,3	51,8	33,4	34,8	31,8	58	53,2	46,4
LV-Quer-1	859,6	1699,2	2429,4	2117,4	888,3	967,5	800,1	2683,7	2217,7	1605,8
Spitze-MS	70,5	53,9	75,2	61,5	56,2	52,7	59,2	84,9	67,8	57,3
Spitze-AK1	77,9	66,4	83,8	78,1	70	59,9	68,3	104,4	88,9	71,7
Spitze-MK1	84,4	76,4	93,8	87	73,8	67,5	78,8	105,8	88,7	77,3
AK-Sinus-1	17,9	17,9	19,4	15	19,4	15,8	24,7	20,7	18	23,4
AK-Ring-1	23,3	23,6	22,8	27	23,6	25,4	23,3	24,2	22	24,4
MK-Ebene-1	32,2	37,6	39,8	41,5	34,1	32,2	35,4	47,4	42,6	32,9
Tx-Spitze-1	36,6	30,3	26	34,4				28,3		26
LV-Wand-1	9	9,6	3,1	6,1	8,4	14,7	15	5	9,4	7,5

Proband-Nr.	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
Kanüle/Herz	0,68	0,61	0,63	0,62	0,61	0,53	0,65	0,65	0,67	0,59
Spannweite Kanüle 4	20,18	18,76	15,83	16,05	16,23	14,15	17,35	17,11	14,79	14,58
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	7,95	9,85	9,16	10,49	10,83	8,74	9,66	11,23	8,77	7,83
Kanüle 8 Max	96,65		115,36	114,69	95,03	69,04	118,56	103,33	102,67	85,43
Kanüle 8 Min	76,47		99,53	98,64	78,8	54,89	101,21	86,22	87,89	70,85
Kanüle 7 Max	75,15	71,35	70,76	80,59	60,93	52,04	67,76	72,63	63,07	65,43
Kanüle 7 Min	54,97	52,59	54,93	64,54	44,7	37,89	50,41	55,52	48,29	50,85
Kanüle 5 Max	95,84	77,94	77,63	90,43	84,43	87,77	81,54	84,74	75,23	96,23
Kanüle 5 Min	50,44	47,64	49,15	51,26	50,72	45,45	44,98	49,27	40,76	51,08
Kanüle 4 Max	67,95	51,85	54,16	58,49	52,83	33,74	48,66	57,23	46,77	53,83
Kanüle 4 Min	47,77	33,09	38,33	42,44	36,6	19,59	31,31	40,12	31,99	39,25
Kanüle-8	88,7		106,2	104,2	84,2	60,3	108,9	92,1	93,9	77,6
Kanüle -7	67,2	61,5	61,6	70,1	50,1	43,3	58,1	61,4	54,3	57,6
Kanüle-6	128	116	124	127	124	125	115	129	114	144
Kanüle-5	66,8	63,8	66,4	66,1	63,6	58	58,3	64,7	53,2	66,4
Kanüle-4	60	42	45	48	42	25	39	46	38	46
LV-Durch-2	57,6	35,9	27,1	28,1	33,3	27,4	25,5	26,6	27,2	27,7
LV-Quer-2	2436,3	965,3	595,7	615,4	853,9	581	508,9	559,4	592	596,5
Spitze-AK2	81,9	57,2	66,8	74,2	63,8	47,5	54,3	67,4	50,8	76,6
Spitze-MK2	88,1	69,3	71,5	77,4	68,8	47,2	60	70,7	57,1	77,5
AK-Sinus-2	17,9	26,6	16,9	18	12,1	15,2	19,6	18,1	14,7	17,2
AK-Ring-2	24	24,9	23,3	23,4	24,2	18	24,2	22,9	20,8	23,5
MK-Ebene-2	36,8	34,8	38,5	38,6	38,8	42	36,5	35,9	35	27,7
Tx-Spitze-2	21,5		44,6	34,1	34,1	17	50,8	30,7	39,6	20
LV-Wand-2	7,2	19,5	16,6	22,1	8,1	18,3	19,1	15,4	16,3	11,6
Winkel-2	118	156	127	137	129	119	143	139	141	114
Winkel-1	49	51	58	56	51	38	69	57	59	51
Kanüle-3	126	118	129	128	125	130	118	129	114	143
Kanüle-2	69	66,5	68	65,5	64,3	64,2	61,6	65,4	54,3	66
Kanüle-1	55	60	53	68	45	41	48	47	48	50
LV-Durch-1	60,4	47,1	50,8	44,8	46,8	52,5	33,9	35,8	35,7	32,9
LV-Quer-1	2681	1773,7	1960,6	1608,1	1748,6	2036,1	885,3	1023,1	1002,2	844,6
Spitze-MS	66,2	67,6	64,7	74,3	54,2	56,6	57,1	55	48,5	58,5
Spitze-AK1	78,5	76,7	76,3	92,6	70,6	71,9	66,1	69,9	61,2	79,7
Spitze-MK1	86,4	88	85,5	96,5	75,3	71,3	74,4	75,5	67,8	80,5
AK-Sinus-1	18	27,9	20,7	15,3	13,2	16,5	17,5	20,7	13,1	16,6
AK-Ring-1	27,6	24,7	22,4	21,9	24,8	18,7	23	21,7	22	22,2
MK-Ebene-1	38,2	33,9	39,3	39,8	40,1	47,6	36,8	36	34,4	30,8
Tx-Spitze-1	17,1		42,2	34,7	33,4	18,9	51,9	36,5	43,9	18,1
LV-Wand-1	5,3	6,5	8,4	11,3	7,5	3,7	8,8	9,5	8	8,2

Proband-Nr.	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129
Kanüle/Herz	0,62	0,67	0,58	0,59	0,56	0,65	0,66	0,57	0,64	0,65
Spannweite Kanüle 4	16,66	14,45	17,98	11,95	12,43	9,9	18,4	18,8	18,73	15,02
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	8,97	6,97	8,85	5,35	8,84	7,27	9,31	7,61	7,86	8,14
Kanüle 8 Max	99,37	105,37	121,35		117,14	124,07	113,11	92,91	136,36	95,94
Kanüle 8 Min	82,71	90,92	103,36		104,71	114,17	94,71	74,11	117,64	80,92
Kanüle 7 Max	67,57	65,37	55,25	55,35	58,34	68,57	71,31	66,01	80,36	67,54
Kanüle 7 Min	50,91	50,92	37,26	43,4	45,91	58,67	52,91	47,21	61,64	52,52
Kanüle 5 Max	90,6	83,56	82,51	73,7	84,96	71,07	76,08	94,23	92,83	84,06
Kanüle 5 Min	54,85	48,5	46,66	51,34	50,43	43,51	46,21	56,74	58,66	56,13
Kanüle 4 Max	58,97	50,97	42,85	42,35	44,84	50,27	55,31	49,61	66,86	60,14
Kanüle 4 Min	42,31	36,52	24,86	30,4	32,41	40,37	36,91	30,81	48,14	45,12
Kanüle-8	90,4	98,4	112,5		108,3	116,8	103,8	85,3	128,5	87,8
Kanüle -7	58,6	58,4	46,4	50	49,5	61,3	62	58,4	72,5	59,4
Kanüle-6	120	115	125	127	127	117	120	129	128	120
Kanüle-5	67,4	64,7	62,4	62,2	67	60,5	63,4	69,7	70,8	68,8
Kanüle-4	50	44	34	37	36	43	46	42	59	52
LV-Durch-2	50,6	33,6	35,1	40,8	30,4	26,9	30,5	41,9	56,6	36,4
LV-Quer-2	1816,9	864,4	948,7	1283,7	722,8	492,3	728,1	1385,4	2534,8	1022,8
Spitze-AK2	73,8	63,8	55,1	61,1	63,6	58,1	64	69,5	85,6	72,1
Spitze-MK2	80,6	66,1	58,2	62,4	63,8	65,9	70,2	73,8	92,8	79,7
AK-Sinus-2	15,4	21,3	15	20,7	17,3	15,4	16,5	15,4	18,3	19,1
AK-Ring-2	25,5	24,6	21,8	22,9	23,3	23,1	25,7	28,1	24,6	21,1
MK-Ebene-2	46,2	47	37,7	35,8	42,6	39,1	37,9	42,4	45,9	43,5
Tx-Spitze-2	31,8	40	66,1		58,8	55,5	41,8	26,9	56	28,4
LV-Wand-2	8,6	14,4	12,4	13	13,5	18,3	16	16,4	13,5	7,4
Winkel-2	144	136	126	132	122	140	155	130	123	134
Winkel-1	65	62	57	55	63	72	64	63	62	50
Kanüle-3	123	118	127	130	131	114	120	132	126	129
Kanüle-2	68	65,4	64,5	65,1	69,5	60,5	65,3	73,2	73,5	67,2
Kanüle-1	56	56	51	51	48	56	55	55	60	49
LV-Durch-1	57,8	44	48	53,4	42,1	38,8	44,1	51,9	61,7	47,9
LV-Quer-1	2588,7	1519,7	1904,3	2171,5	1382	1125,8	1493,8	2086,3	2932,3	1802,8
Spitze-MS	73,2	59,8	60,6	62,2	58,5	58	60,9	66,2	66,6	58,1
Spitze-AK1	80,3	75,7	72,3	79,1	75,8	69,6	72,8	82,6	90,8	70,1
Spitze-MK1	89,5	78,2	77,9	80,8	76,7	80,7	82,9	90,2	96,5	72,2
AK-Sinus-1	16,1	19,2	15,1	19,6	17,5	14,5	14,8	15,4	15,8	16
AK-Ring-1	23,1	24,6	22,3	21,6	22	23	25,1	27,7	24,9	21,1
MK-Ebene-1	47,6	47,4	38,8	39,4	41,8	42,8	36,6	44,6	49,1	30,9
Tx-Spitze-1	31,7	38,9			56,6	56,1	42,6	28	54,6	32,6
LV-Wand-1	5,9	7,9	6,3	6,6	5,7	7,8	8,5	7	10,9	6,4

Proband-Nr.	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139
Kanüle/Herz	0,62	0,68	0,65	0,64	0,72	0,69	0,6	0,72	0,68	0,65
Spannweite Kanüle 4	13,65	16,68	16,16	10,1	14,89	12,87	12,55	13,79	12,97	13,45
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	8,27	6,67	5,53	6,2	6,87	7,53	7,42	6,71	5,45	5,59
Kanüle 8 Max	107,47	94,07	111,83	102,4	114,18	105,83	97,52	112,61	91,85	78,69
Kanüle 8 Min	93,82	77,39	95,66	92,31	99,29	92,96	84,96	98,82	78,88	65,25
Kanüle 7 Max	64,17	62,47	65,83	66,9	71,28	70,03	62,32	88,21	66,55	63,29
Kanüle 7 Min	50,52	45,79	49,66	56,81	56,39	57,16	49,76	74,42	53,58	49,85
Kanüle 5 Max	81,37	95,78	81,83	69,02	80,59	80,84	89,09	98,92	75,09	95,19
Kanüle 5 Min	52,82	50,37	49,6	43,34	48,08	51,87	56,35	60,69	50,11	53,55
Kanüle 4 Max	53,27	54,67	47,53	44,2	61,88	61,53	49,42	74,71	56,45	53,59
Kanüle 4 Min	39,62	37,99	31,36	34,11	46,99	48,66	36,86	60,92	43,48	40,15
Kanüle-8	99,2	87,4	106,3	96,2	107,3	98,3	90,1	105,9	86,4	73,1
Kanüle -7	55,9	55,8	60,3	60,7	64,4	62,5	54,9	81,5	61,1	57,7
Kanüle-6	120	117	117	117	117	124	126	118	123	125
Kanüle-5	64,7	66,4	64,5	58,3	64,9	70,2	70,7	76,7	65	71
Kanüle-4	45	48	42	38	55	54	42	68	51	48
LV-Durch-2	25,9	31,3	28,7	23	37,8	35,9	37,1	41,3	39,5	38,1
LV-Quer-2	533	718,9	667,7	421,5	1058,9	993,6	1089,8	1313,6	1236,6	1115,7
Spitze-AK2	64,5	66,2	57,7	54,7	68,6	74,6	66,2	88,4	70,4	69,9
Spitze-MK2	72,4	71	65,1	59,6	76,3	78,1	69,6	94,7	74,9	73,4
AK-Sinus-2	17,5	17,5	18,7	18,9	20,2	18,5	17,4	16,6	18	18,2
AK-Ring-2	23,8	25,7	27,2	22,7	25,5	23,3	22,4	25,4	23	22,7
MK-Ebene-2	43,1	42,8	34,4	36,6	31,3	40	42,2	48,4	37,2	45,3
Tx-Spitze-2	43,3	31,6	46	35,5	42,9	35,8	35,2	24,4	25,3	15,4
LV-Wand-2	10,9	7,8	18,3	22,7	9,4	8,5	12,9	13,5	10,1	9,7
Winkel-2	148	136	143	135	142	129	128	133	143	138
Winkel-1	51	57	51	67	50	63	59	64	51	50
Kanüle-3	123	120	118	116	119	121	127	120	126	124
Kanüle-2	65,7	68,2	63,2	62,1	64	73,5	71,3	76,7	66,5	69,6
Kanüle-1	51	55	55	59	53	56	47	72	50	53
LV-Durch-1	43,3	41	35,9	38,1	36,4	36,4	44,2	49,5	47,4	51,4
LV-Quer-1	1445,5	1247,2	1036,8	1104,7	959,5	1124,7	1493,2	1845	1737,9	2063,7
Spitze-MS	51,6	63,5	66,3	60,8	54,2	60,5	52,4	73,7	57	55,3
Spitze-AK1	71,8	75,7	68,9	73,5	68,3	78,5	74	93	72,8	77,2
Spitze-MK1	77,5	79,9	78,2	79,9	75,1	80,2	76,6	100,2	76,6	81,1
AK-Sinus-1	19,2	17,7	21,4	18,5	23,4	17,4	15,2	16,3	18,1	18,1
AK-Ring-1	23,2	25,7	21,7	19,6	23,9	21,7	21,4	25,8	20,5	24
MK-Ebene-1	39,7	45,4	30,7	36,2	31,3	41,2	43,4	45	41,7	45,7
Tx-Spitze-1	34,9	31,7	44,7	36,4	39,3	36,4	32	24,8	26,4	13,8
LV-Wand-1	7,7	4,1	7,2	6,9	8	6,2	6,3	10,4	9,4	8,3

Proband-Nr.	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149
Kanüle/Herz	0,7	0,68	0,67	0,63	0,64	0,55	0,67	0,69	0,69	0,64
Spannweite Kanüle 4	11,46	8,26	15,88	15,42	13,33	10,06	9,61	13,58	18,94	14,79
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	4,1	5,31	7,77	5,97	6,01	7,28	6,91	6,32	8,43	7,02
Kanüle 8 Max	100,9	107,01		127,17	94,01	91,78	96,01	121,72	153,23	83,32
Kanüle 8 Min	89,44	98,75		111,75	80,68	81,72	86,4	108,14	134,28	68,53
Kanüle 7 Max	66,7	65,31	64,37	70,27	69,91	64,08	73,41	69,12	76,23	65,42
Kanüle 7 Min	55,24	57,05	48,48	54,85	56,58	54,02	63,8	55,54	57,28	50,63
Kanüle 5 Max	81,45	79,85	84,53	89,45	81,95	96,4	89,8	84,54	79,29	100,28
Kanüle 5 Min	54,14	54,6	56,31	60,9	51,05	54,13	53,16	51,34	49,56	56,7
Kanüle 4 Max	56,1	51,31	54,77	61,97	56,01	39,28	57,91	58,32	63,43	55,02
Kanüle 4 Min	44,64	43,05	38,88	46,55	42,68	29,22	48,3	44,74	44,48	40,23
Kanüle-8	96,8	101,7		121,2	88	84,5	89,1	115,4	144,8	76,3
Kanüle -7	62,6	60	56,6	64,3	63,9	56,8	66,5	62,8	67,8	58,4
Kanüle-6	120	114	117	133	125	123	124	124	122	121
Kanüle-5	72,5	70,3	75,7	77,9	67,4	69,5	67,9	73,1	67,9	76,2
Kanüle-4	52	46	47	56	50	32	51	52	55	48
LV-Durch-2	35,3	30,5	52,7	52	48,8	26,8	27,3	42,7	42,2	46,3
LV-Quer-2	957,7	730,2	2161,7	2156,9	1841,2	568,3	549	1404,2	1402,1	1696,8
Spitze-AK2	72,4	65	67,3	85,5	71,5	56,8	70,3	72	73,8	72,5
Spitze-MK2	74,3	67,3	70,3	88,8	77,9	58,1	75,7	75,4	79,4	75,5
AK-Sinus-2	15,8	18,3	18,8	16,9	17,1	17	21,1	15	19,3	18,6
AK-Ring-2	24,3	23,5	23,3	25,6	24,3	27	25,2	22	25,9	24,3
MK-Ebene-2	44,1	42,1	44,9	39,3	34,9	40,3	37,1	37,8	36,7	50,3
Tx-Spitze-2	34,2	41,7		56,9	24,1	27,7	22,6	52,6	77	17,9
LV-Wand-2	10,6	14	9,6	8,3	13,9	24,8	15,5	10,8	12,8	10,4
Winkel-2	135	141	132	126	140	135	132	135	138	126
Winkel-1	65	66	62	52	57	70	69	70	73	55
Kanüle-3	126	118	121	133	124	119	121	126	121	123
Kanüle-2	75,1	71	79,3	79,6	68,5	70,5	80,4	74,4	70,1	79
Kanüle-1	53	53	55	55	59	38	62	56	54	56
LV-Durch-1	47	46,7	59,3	46,4	42,7	34,9	43,8	48,8	43,4	66,2
LV-Quer-1	1609,3	1766,7	2737,6	1708,1	1467,3	898,8	1454,9	1806,4	1422,1	3380,6
Spitze-MS	57,9	60,9	61,1	69,3	61,3	42,5	69,4	66,1	54,2	78,2
Spitze-AK1	77,1	71,8	79,8	84,5	79,3	61,7	82,4	78,4	73,9	85
Spitze-MK1	81,4	77,5	83,6	87,8	84,2	65,6	90	86,8	78,2	89,1
AK-Sinus-1	15,6	18,7	19,7	17,8	17,4	17,4	23,8	15,6	17,3	18,3
AK-Ring-1	21,5	22,4	22	25,6	20,9	24,8	28,1	22,4	25,8	24
MK-Ebene-1	43,3	41,1	45,7	37,6	35,4	44,5	38,6	38	39,8	52,4
Tx-Spitze-1	32,7	39,6		58,5	18,9	30,4	23,5	30,3	84,4	19,7
LV-Wand-1	6,4	8,7	7,4	7,4	8,6	16,7	9	8,3	11,9	5,4

Proband-Nr.	**150**	**151**	**152**	**153**
Kanüle/Herz	0,59	0,71	0,6	0,71
Spannweite Kanüle 4	16,4	15,46	17,92	13,9
Differenz Max Kanüle 4-Kanüle4	8,56	6,81	9,31	7,5
Kanüle 8 Max	108,06	119,21	95,01	122
Kanüle 8 Min	91,66	103,74	77,09	108,1
Kanüle 7 Max	65,46	76,11	65,91	71,8
Kanüle 7 Min	49,06	60,64	47,99	57,9
Kanüle 5 Max	99,62	91,45	97,35	83,26
Kanüle 5 Min	57,43	55,8	57,07	50,39
Kanüle 4 Max	51,56	63,81	59,31	58,5
Kanüle 4 Min	35,16	48,34	41,39	44,6
Kanüle-8	99,5	112,4	85,7	114,5
Kanüle -7	56,9	69,3	56,6	64,3
Kanüle-6	128	113	134	111
Kanüle-5	73,4	72,2	75,5	63,3
Kanüle-4	43	57	50	51
LV-Durch-2	44,6	43,5	31,9	31,9
LV-Quer-2	1566	1510,1	796,5	809,6
Spitze-AK2	70,3	73,2	79,6	65,4
Spitze-MK2	73,3	80,6	83,1	71,7
AK-Sinus-2	15,8	22	23,4	18,9
AK-Ring-2	24,6	25,7	30,1	25,8
MK-Ebene-2	43,1	42,3	31,9	36,6
Tx-Spitze-2	42,6	43,1	29,1	50,2
LV-Wand-2	13,9	12,3	6,6	13,3
Winkel-2	126	128	125	150
Winkel-1	69	67	59	57
Kanüle-3	118	119	136	110
Kanüle-2	71	76,4	74,2	61
Kanüle-1	50	64	62	59
LV-Durch-1	34,9	53,6	46	32,6
LV-Quer-1	980,1	2239,3	1642,7	871,4
Spitze-MS	51	71,6	70,9	63
Spitze-AK1	72	81,8	93,2	70,1
Spitze-MK1	75,3	92,4	96,1	80,4
AK-Sinus-1	14,9	21,3	24,4	23,2
AK-Ring-1	23,8	25	30,2	22,3
MK-Ebene-1	47,8	42,7	29	28,7
Tx-Spitze-1	42,9	41,6	27,4	52,5
LV-Wand-1	12,4	6,6	4,5	6,4

Tabelle 28: Patientendaten

Proband-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	KOF	LVEF	MK-Insuff
1	1	85	96	178	2,179	60	1
2	1	82	75,5	169	1,883	60	1
3	1	82	65,8	172	1,773	60	1
4	1	84	70,4	172	1,834	55	2
5	1	66	105,4	175	2,264	45	1
6	1	80	85	175	2,033	30	3
7	1	87	82	173	1,985	50	1
8	1	79	76,5	176	1,934	30	2
9	1	86	72	175	1,871	60	1
10	1	81	90	182	2,133	20	3
11	1	85	80	163	1,903	60	1
12	1	75	117	173	2,371	60	0
13	1	90	70	181	1,876	60	1
14	1	73	88	175	2,068	25	1
15	1	87	67	166	1,758	65	1
16	1	90	70	170	1,818	33	1
17	1	20	87	183	2,103	45	1
18	1	86	87	185	2,114	38	2
19	1	78	95	190	2,239	40	2
20	1	88	80	178	1,989	65	0
21	1	91	66,4	169	1,766	40	3
22	1	69	82,6	180	2,032	50	1
23	1	85	73	176	1,889	30	2
24	1	84	58	168	1,645	60	2
25	1	82	80	179	1,994	65	1
26	1	76	55	160	1,563	50	1
27	1	78	65	173	1,767	65	1
28	1	84	73,7	180	1,920	45	2
29	1	85	75,2	174	1,906	50	2
30	1	78	70,5	170	1,825	65	1
31	1	80	86,4	176	2,055	60	0
32	1	81	81,1	179	2,008	65	2
33	1	90	57,3	170	1,645	45	1
34	1	81	67	170	1,779	55	2
35	1	77	100	172	2,186	45	1
36	1	79	75	165	1,854	35	0
37	1	79	87,5	182	2,103	65	1
38	1	77	71	175	1,858	20	0
39	1	80	71	177	1,868	65	3
40	1	72	53	157	1,520	60	2
41	1	83				50	2
42	1	69	94,5	168	2,100	60	1
43	1	76	70	168	1,807	25	2

Proband-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	KOF	LVEF	MK-Insuff
44	1	75	83	180	2,037	37	2
45	1	89	71	160	1,776	65	2
46	1	84				60	1
47	1	83	93	176	2,132	60	1
48	1	83	72	165	1,817	45	1
49	1	84	90	178	2,110	65	1
50	1	78	75	170	1,882	60	1
51	1	76	100	186	2,273	63	1
52	1	74	56	173	1,640	60	1
53	1	86	72	175	1,871	60	1
54	1	83	65	178	1,793	55	2
55	1	85	60	170	1,683	38	
56	1	83	92	180	2,145	60	2
57	1	72	94	182	2,180	60	1
58	1	85	79	169	1,926	50	2
59	1	89	76	176	1,928	55	1
60	1	82	89	174	2,074	31	1
61	1	78	67	168	1,768	55	3
62	1	70	79	168	1,920	60	2
63	1	79	82	187	2,064	65	0
64	1	89	95	180	2,179	55	2
65	1	30	52	160	1,520	40	0
66	1	83	70	176	1,850	45	2
67	1	75	116	192	2,487	45	2
68	1	80	84	164	1,956	50	1
69	1	88	84	170	1,992	35	2
70	1	83	82,5	167	1,956	60	1
71	1	82	80	167	1,926	60	1
72	1	81	72	173	1,860	55	2
73	1	85	71	179	1,879	25	2
74	1	81	90	175	2,092	60	1
151	1	81	87	168	2,015	65	2
152	1	86	84,6	160	1,939	50	1
75	0	83	60	150	1,581	50	1
76	0	84	80	160	1,886	50	2
77	0	82	67	167	1,763	55	2
78	0	78	82	165	1,939	25	3
79	0	89	66	166	1,745	60	1
80	0	92	62			55	3
81	0	91	80	165	1,915	55	2
82	0	82	65	160	1,700	65	1
83	0	88	57,7	158	1,591	30	3
84	0	90	58	155	1,580	40	2
85	0	56	118,5	168	2,352	65	0

Proband-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	KOF	LVEF	MK-Insuff
86	0	77	67,5	167	1,770	60	2
87	0	74	112	160	2,231	65	2
88	0	81	65,7	162	1,719	45	1
89	0	84	72	158	1,778	55	2
90	0	80	75	162	1,837	39	1
91	0	71	63,6	167	1,718	60	1
92	0	97	42	150	1,323	55	2
93	0	87	66,3	160	1,717	55	1
94	0	82	76,65	161	1,851	65	1
95	0	72	119,85	165	2,344	60	1
96	0	87	91	165	2,042	60	2
97	0	83	58,6	168	1,654	50	2
98	0	87	60	160	1,633	40	3
99	0	80	90	160	2,000	65	0
100	0	86	56,45	156	1,564	65	2
101	0	80	62,6	162	1,678	50	1
102	0	86	69,65	154	1,726	42	2
103	0	86	70	170	1,818	65	1
104	0	79	81	160	1,897	55	1
105	0	88	75	160	1,826	65	1
106	0	83	77	165	1,879	65	1
107	0	78	69	160	1,751	50	3
108	0	80	72	165	1,817	60	1
109	0	78	65	172	1,762	60	1
110	0	87	51	162	1,515	30	2
111	0	76	92	176	2,121	65	1
112	0	80	85	157	1,925	65	1
113	0	80	71	165	1,804	65	2
114	0	78	80	160	1,886	50	0
115	0	88	50	158	1,481	60	3
116	0	77	93	149	1,962	65	1
117	0	82	77	170	1,907	70	1
118	0	88	60	160	1,633	65	1
119	0	88	40	160	1,333	65	2
120	0	86	75	160	1,826	65	0
121	0	88				60	
122	0	71	47,1	158	1,438	50	1
123	0	84	74	160	1,814	55	2
124	0	93	58	160	1,606		
125	0	94	70	166	1,797	65	2
126	0	78	85	167	1,986	60	2
127	0	83	64	165	1,713	55	2
128	0	71	107	170	2,248	23	3
129	0	90	72	162	1,800	40	3

Proband-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	KOF	LVEF	MK-Insuff
130	0	88	72	150	1,732	65	1
131	0	84	57	158	1,582	60	1
132	0	92	66	162	1,723	65	2
133	0	80	88	164	2,002	65	2
134	0	88	70	165	1,791	65	1
135	0	82	63	160	1,673	60	1
136	0	85	87	167	2,009	60	1
137	0	74	81	165	1,927	60	2
138	0	82				65	0
139	0	94				60	2
140	0	88	77	176	1,940	60	2
141	0	83	66	158	1,702	65	2
142	0	82	75	148	1,756	40	1
143	0	70	83	162	1,933	25	4
144	0	86	62	164	1,681	55	2
145	0	92	67,7	155	1,707	60	1
146	0	71	57,35	161	1,602	48	1
147	0	90	81	154	1,861	55	1
148	0	78	82	162	1,921	60	1
149	0	83	60,41	156	1,618	55	3
150	0	71	105	163	2,180	59	2
153	0	80	95,3	162	2,071	55	1

Schlüsselliste zu Tabelle 27 und Tabelle 28

LV-Wand-1	Wanddicke linker Ventrikel (enddiastolisch), in mm
Tx-Spitze-1	Distanz von Thoraxoberfläche zu Herzspitze, (enddiastolisch), in mm
MK-Ebene-1	Länge der Mitralklappenebene (enddiastolisch), in mm
AK-Ring-1	Länge des basalen Aortenklappenrings (enddiastolisch), in mm
AK-Sinus-1	Höhe des Aortensinus (enddiastolisch), in mm
Spitze-MK1	Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis Mitralklappenebene (enddiastolisch), in mm
Spitze-AK 1	Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis Aortenklappenebene (enddiastolisch), in mm
Spitze-MS	Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis Mitralklappensegelränder (enddiastolisch), in mm
LV-Quer-1	Querschnittsfläche des Linken Ventrikels orthogonal zur Längsachse auf Höhe der Papillarmuskelspitzen (enddiastolisch), in mm^2
LV1-Durch-1	durchschnittlicher Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch, in mm
Kanüle-1	Kanülenverlauf 1 (Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Kanülenbiegung (enddiastolisch), in mm
Kanüle-2	Kanülenverlauf 2 (Distanz von Kanülenbiegung bis Kanülenspitze (enddiastolisch), in mm
Kanüle-3	Kanülenwinkel (enddiastolisch)
Winkel-1	Winkel zwischen Längsachse des Patienten und Punktionsrichtung der Kanüle (enddiastolisch)
Winkel-2	Winkel zwischen Anterior-Posterior-Achse des Patienten und Punktions-richtung der Kanüle (enddiastolisch)
LV-Wand-2	Wanddicke linker Ventrikel (endsystolisch), in mm
Tx-Spitze-2	Distanz von Thoraxoberfläche zu Herzspitze, (endsystolisch), in mm
MK-Ebene-2	Länge der Mitralklappenebene (endsystolisch), in mm
AK-Ring-2	Länge des basalen Aortenklappenrings (endsystolisch), in mm
AK-Sinus-2	Höhe des Aortensinus (endsystolisch), in mm
Spitze-MK2	Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis Mitralklappenebene (endsystolisch), in mm
Spitze-AK2	Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis Aortenklappenebene (endsystolisch), in mm
LV-Quer-2	Querschnittsfläche des Linken Ventrikels orthogonal zur Längsachse auf Höhe der Papillarmuskelspitzen (endsystolisch), in mm^2
LV-Durch-2	durchschnittlicher Durchmesser des linken Ventrikels (endsystolisch), in mm
Kanüle-4	Kanülenverlauf 1 (Distanz von Herzspitze (intraventrikulär) bis zur Kanülenbiegung (endsystolisch), in mm
Kanüle-5	Kanülenverlauf 2 (Distanz von Kanülenbiegung bis Kanülenspitze (endsystolisch), in mm
Kanüle-6	Kanülenwinkel (endsystolisch)
Kanüle -7	Kanüle-4 +LV-Wand-2
Kanüle-8	Kanüle-7+Tx-Spitze-2
Kanüle 4 Min	Minimum des Kanülenverlaufs 1 (endsystolisch), in mm
Kanüle 4 Max	Maximum des Kanülenverlaufs 1(endsystolisch), in mm
Kanüle 5 Min	Minimum des Kanülenverlaufs 2 (endsystolisch), in mm
Kanüle 5 Max	Maximum des Kanülenverlaufs 2 (endsystolisch), in mm
Kanüle 7 Min	Minimum des Kanüle 7 (endsystolisch), in mm
Kanüle 7 Max	Maximum des Kanüle 7 (endsystolisch), in mm

Kanüle 8 Min	Minimum des Kanülen 8 (endsystolisch), in mm
Kanüle 8 Max	Maximum des Kanülen 8 (endsystolisch), in mm
Differenz Kanüle 4 Max-Kanüle4	Differenz zwischen Maximum des Kanülenverlaufs 1 und dem Kanülen-verlauf 1 (endsystolisch), in mm
Spannweite Kanüle 4	Differenz zwischen Maximum und Minimum des Kanülenverlaufs 1 (endsystolisch), in mm
Kanüle/Herz	Verhältnis Kanülengröße/Herzgröße
Geschlecht	0=weiblich, 1=männlich
Alter	Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung
Gewicht	Körpergewicht, in kg
Größe	Körpergröße, in cm
KOF	Berechnete Körperoberfläche, in m^2
LVEF	LVEF vor TAVI, in %
MK-Insuff	Mitralklappeninsuffizienz (0 = nein, 1 = leichtgradig, 2 = mittelgradig, 3 = schwergradig, 4 = Mitralklappenersatz)

11 Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation anstelle einer geschlechtergerechten Sprache das generische Maskulinum genutzt. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort/Datum Unterschrift

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich über die Jahre bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Priv. - Doz. Dr. Philippe Grieshaber, da er mich in dieses einzigartige Projekt involviert hat. Bei fachlichen Fragen stand er mir über die gesamte Zeit stets hilfsbereit zur Verfügung. Vielen Dank für das nette Miteinander. Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Andreas Böning für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung. Bedanken möchte ich mich außerdem bei Dipl.-Ing. Markus Bongert für die unkomplizierte Zusammenarbeit und die Unterstützung in für mich fachfremden Themen. Ein großes Dankeschön geht an das statistische Institut der Justus- Liebig-Universität.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die stets ein offenes Ohr für mich hatten. Ein besonderer Dank geht an meinen Vater, der mir viele Denkanstöße geben konnte. Meinem Bruder verdanke ich das technische Equipment, welches das Schreiben der Arbeit deutlich vereinfacht hat. Ein großes Dankeschön geht an meine Mutter und meine Schwester, die stets geduldig als Gesprächspartner in schwierigen Phasen der Dissertation zur Verfügung standen.

Euch allen verdanke ich, dass ich diese Dissertation erfolgreich abgeschlossen habe.