



Simulation der retrograden Kanülierung während extrakorporaler Unterstützung im
hydraulischen Kreislaufsimulator

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

vorgelegt von Gehron, Johannes
aus Friedberg/Hessen

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Zentrum für Chirurgie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. Andreas Böning

Gutachter: Prof. Dr. Oliver Dörr

Tag der Disputation: 14.05.2024

Inhaltsverzeichnis	Seite	
1	Einleitung	
<hr/>		
1.1	Hintergrund	1
1.2	Stand der Forschung	2
1.2.1	Ischämische Herzerkrankung und Herzinsuffizienz	2
1.2.1.1	Epidemiologie der ischämischen Herzerkrankung und Herzinsuffizienz	2
1.2.1.2	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	3
1.2.1.3	Therapieansätze zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz	6
1.2.2	Mechanische Kreislaufunterstützung im kardiogenen Schock	6
1.2.2.1	Kanülierung für die mechanische Kreislaufunterstützung	7
1.2.2.2	Mortalität und Morbidität der mechanischen Kreislaufunterstützung	8
1.2.2.3	Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung	9
1.2.3	Optimierung der Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung	13
1.2.4	Simulation der Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung	16
1.3	Zentrale Punkte und Zielsetzung der Arbeit	18
1.3.1	Zentrale Punkte	18
1.3.2	Zielsetzung der Arbeit und Forschungsfragen	20
2	Forschungsdesign und Methodik	
<hr/>		
2.1	Methodenbeschreibung Stufe 1 - Strömungssimulation	21
2.1.1	Haupt- und Nebenzielparameter Stufe 1	24
2.2	Methodenbeschreibung Stufe 2 - Kreislaufsimulation	24
2.2.1	EMPACS Kreislaufsimulator	24
2.2.2	Messmethoden Kreislaufsimulation	28
2.2.3	Haupt- und Nebenzielparameter Stufe 2	32
2.3	Stichprobenumfang	32
2.4	Statistik	33
3	Ergebnisse	
<hr/>		
3.1	Messungen Stufe 1 - Strömungssimulation	33
3.2	Messungen Stufe 2 - Kreislaufsimulation	36

4	Diskussion	
<hr/>		
4.1	Relevanz der Strömungs- und Kreislaufsimulation zur Bewertung der retrograden Kanülierung	50
4.1.1	Strömungssimulation zur Bewertung hydrodynamischer Eigenschaften	50
4.1.2	Kreislaufsimulation zur Bewertung der Strömungsphänomene im arteriellen Gefäßsystem	52
4.2	Modellierung des Kreislaufsystems und des -versagens	53
4.3	Kanülenposition und hämodynamische Auswirkungen im Kontext	55
4.3.1	Flussumverteilungen durch eine proximale Kanülenposition	55
4.3.2	Pulmonale Belastung durch die retrograde Kanülierung	56
4.3.3	Linksventrikuläre Belastung durch eine proximale Kanülenposition	59
4.3.4	Kanülenposition und Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta und nachgeordneten Ästen	60
4.3.5	Pulsatilitätskoeffizient	61
4.4	Grenzen der Strömungs- und Kreislaufsimulation	63
4.5	Ausblick	64
4.6	Schlussfolgerung	64
5	Zusammenfassung	66
<hr/>		
6	Verzeichnisse	68
<hr/>		
6.1	Abkürzungsverzeichnis	68
6.2	Abbildungsverzeichnis	70
6.3	Tabellenverzeichnis	72
6.4	Literaturverzeichnis	73
7	Anhang	86
<hr/>		
7.1	Publikationsverzeichnis	86
7.2	Ehrenwörtliche Erklärung	88
7.3	Danksagung	89

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Das lebensbedrohliche Herz-Kreislauf-Versagen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen trägt in hohem Maße zu deren weltweit führender Sterblichkeit bei und muss bei Versagen kreislaufwirksamer Medikamente mit externen Unterstützungssystemen stabilisiert werden. Diese lebenserhaltende kardiopulmonale Unterstützung, die Extracorporeal Life Support (ECLS) genannt wird, ermöglicht die Wiederherstellung stabiler hämodynamischer Bedingungen mit der Versorgung aller Endorgane. (24) Ähnlich wie bei einer Herzkatheteruntersuchung wird der Kreislauf der Patienten¹ über die großen Blutgefäße der Leistengegend durch Schläuche mit dem externen System verbunden und das beeinträchtigte Herz-Kreislauf-System kann sich innerhalb der nächsten Tage erholen. (22) Während der drainierende Teil des extrakorporalen Systems immer über eine Kanülierung des Hohlvenensystem stattfindet, können die vaskulären Zugangswege des rückführenden arteriellen Anteils variieren. Neben einer zentralen Kanülierung der Aorta bzw. der Arteria subclavia, die meist geplant ausgeführt wird, werden unter Notfallbedingungen in der Regel die arteriellen Leistengefäße als Zugangsweg gewählt. (76) Zu Beginn der Kreislaufunterstützung innerhalb der ersten Stunden und Tage übernimmt das extrakorporale System meist das komplette Herzzeitvolumen. Wegen einer geringen Restfunktion des linken Ventrikels kann es aber zu einem Auswurf nicht komplett aufgesättigten Blutes kommen, wobei die Untersättigung durch eine pulmonale Stauung mit einem verminderten Gasaustausch entsteht. (2) Die pulmonale Erholung kann dabei bis zu 48 Stunden (h) andauern. (110) Die Kollision des nativen Kreislaufs mit der retrograden Flussfront des extrakorporalen Systems führt zur sogenannten Wasserscheide, die im Bereich der oberen Körperhälfte durch das deoxygenierte Blut zu einer Hypoxämie des Koronarkreislaufs und des zerebralen Kreislaufs führen kann, während die viszerale Organe der unteren Körperhälfte adäquat mit oxygeniertem Blut versorgt werden. (2) Die retrograde Flussfront führt außerdem zu einer Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels. (22) Diese während des kardiogenen Schocks und der folgenden Erholung auftretenden Phänomene werden dabei durch einen normalen arteriellen Mitteldruck maskiert. Trotz der lebenserhaltenden Funktion des Systems können Komplikationen wie die Überdehnung des linken Ventrikels bzw. Schlaganfälle auftreten. (64)

¹ Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Schreibweise sowie auf eine Mehrfachbezeichnung verzichtet. Alle Personenbezeichnungen sollen dennoch als geschlechtsneutral angesehen werden.

Sowohl eine gleichmäßigere Verteilung oxygenierten Blutes mit einer höheren Sauerstoffanlieferung in der oberen Körperhälfte als auch eine Druck- und Volumenentlastung des linken Ventrikels könnten die Mortalität und Morbidität der extrakorporalen Unterstützung deutlich mindern. Ein möglicher Lösungsansatz zur Verbesserung der Sauerstoffanlieferung der oberen Körperhälfte wäre eine ventrikelnah Positionierung einer zuführenden längeren arteriellen Kanüle in der Aorta von der Beckenetape hin zur thorakalen Aorta. Dies könnte zu einer Rückverschiebung der Wasserscheide in Richtung des linken Ventrikels führen, so dass eine Versorgung der supraaortalen Äste und möglicherweise auch der Koronarien mit dem komplett oxygenierten ECLS-Blut stattfindet. Bei dieser Kanülenlage nahe den nachgeordneten supraaortalen oder viszeralen Ästen ist eine Überperfusion der Endorgane bzw. eine erhöhte linksventrikuläre und damit auch pulmonale Belastung allerdings nicht ausgeschlossen. (39, 91) Klinisch wurde das Konzept der proximalen Kanülenposition bisher nur in der Aortenchirurgie unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation angewandt. (67) Eine ECLS-Simulation mit einer veränderten längeren Kanüle an verschiedenen Aortenpositionen könnte strömungsmechanische Unterschiede und Einflüsse auf den Kreislauf bzw. die Endorgane zeigen.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Ischämische Herzerkrankung und Herzinsuffizienz

1.2.1.1 Epidemiologie der ischämischen Herzerkrankung und Herzinsuffizienz

Die ischämische Herzerkrankung zählt laut der globalen Lancet Krankheitslaststudie von 2020 zu den zehn führenden Krankheiten, die zu einer Zunahme des vorzeitigen Versterbens sowie der Lebensjahre mit gesundheitlichen Einschränkungen durch Krankheiten beiträgt. Zwischen 1990 und 2020 trug so neben Diabetes, Schlaganfall, chronischem Nierenversagen und Bronchialkrebs die ischämische Herzerkrankung zu 12,5 % bzw. 18,6 % der gesamten behinderungsbereinigten Lebensjahre bei, die die allgemeine Lebenserwartung bzw. ein beschwerdefreies Leben reduzieren. Trotz einer gering wirkenden Anzahl tragen hier nur die ischämische Herzerkrankung und der Schlaganfall mit jeweils über 10 % deutlich zu dieser Entwicklung bei, alle anderen 30 Krankheiten, wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Bronchialkrebs als ebenfalls führende Faktoren, leisten nur einen einstelligen Beitrag. Während die altersstandardisierten Beiträge zu den behinderungsbereinigten Lebensjahren zwischen 1990 und 2000 abnahmen, ist gerade bei den Alterskohorten von 50 – 74 Jahren und

älter eine Zunahme der behinderungsbereinigten Lebensjahre zu beobachten. Diese machen sich demographisch bedingt durch zunehmende Nebenerkrankungen und eine veränderte Lebensweise wie unausgewogene Ernährung bemerkbar und wirken allgemeinen präventiven Maßnahmen entgegen. (121) Die American Heart Association schätzt dabei die Kosten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den nächsten Jahrzehnten laut ihrem Bericht *Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States* auf weit über 500 Mrd. US-\$. (54)

Während die Lancet Krankheitslaststudie die Bedeutung der ischämischen Herzerkrankung vor allem mit relativen Häufigkeiten darstellte, zeigen die Daten des Statistischen Amtes der Europäischen Union die absolute Sterblichkeitsrate: Ca. 12 % der gesamten Todesfälle waren 2016 in Europa auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (542.700 von 4.527.500), wobei nahezu 90 % dieser Fälle bei Menschen älter als 65 Jahre auftraten. (37) In Deutschland lag 2019 die standardisierte Todesrate kardiovaskulärer Erkrankungen, die alle Altersgruppen berücksichtigt, bei 349,8 Todesfällen pro 100.000 Einwohner. (38) Trotz einer bewiesenen Senkung der Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen durch Bewegungs- und Ernährungsprogramme stehen Studien zur ökonomischen Bewertung kardiovaskulärer Primärprävention kaum zur Verfügung. (60) Zusätzlich sind Maßnahmen zur Primärprävention kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie ungesunder Lebensstil, erhöhte Cholesterinwerte oder Bluthochdruck, nur schlecht entwickelt. (61) Bezüglich der Behandlung der arteriellen Hypertension erreichen weniger als 50 % der Patienten mit blutdrucksenkender Medikation leitlinienkonforme Blutdruckwerte. Trotz des Bewusstseins der krankhaften Veränderungen berichten nur 65 % der Patienten eine komplette Einhaltung der Therapieziele, bei der Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten wird eine Einhaltung ebenfalls nur bei 61 % der Patienten beobachtet. Ein Fortschreiten der Krankheit kann deswegen nicht komplett verhindert werden und Präventivmaßnahmen sekundärer und tertiärer Natur sind zur Behandlung notwendig. (84)

1.2.1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz als Folge der ischämischen Herzerkrankung ist nach den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie eine Veränderung der kardialen Struktur oder Funktion, die sowohl das Füllungsverhalten als auch die linksventrikuläre Auswurfraction negativ beeinflusst. Über eine Druckerhöhung und Dilatation der Herzhöhlen, eine Abnahme der kardialen Funktion und ein inadäquates Herzzeitvolumen kommt es zu einer Funktionseinschränkung weiterer Endorgane und

einer Leistungsabnahme der Patienten. Ergänzend lässt sich dieses klinische Syndrom durch typische Symptome wie Atemnot, Knöchelschwellungen, Müdigkeit sowie pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme beschreiben. Neben der ischämischen Herzerkrankung und der arteriellen Hypertension sind Klappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathien und angeborene Herzfehler auslösende Faktoren für eine Herzinsuffizienz. (70) Nach einer Lancet Krankheitslaststudie von 2017 sind in den Industrieländern vor allem die ischämische Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie Hauptauslöser einer Herzinsuffizienz. (44) Pathophysiologisch führen die mit dem Herzversagen verbundenen erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücke zu einer erhöhten myokardialen Wandspannung, zu einer Verminderung des Koronarflusses und der Mikrozirkulation und somit zu Myokardischämien. (80) Ein reduziertes Herzzeitvolumen führt außerdem zu einer Flüssigkeitsüberladung im Gefäßsystem, die sich sowohl durch pulmonale als auch durch periphere Stauung bemerkbar macht. Die ischämischen Veränderungen führen durch eine neurohumorale Aktivierung und Vasokonstriktion zu einer erhöhten Wandspannung und erhöhtem O₂-Bedarf, die resultierende myokardiale Dysfunktion vermindert die subendokardiale Perfusion und verstärkt die Ischämie. Die Ischämie wird deswegen als selbstausbreitender Prozess gesehen, eine Minimierung ischämischer Schäden wirkt sich dementsprechend prognostisch positiv aus. (88) Folgende Therapieansätze gibt es dazu: Die chronische Herzinsuffizienz wird vorwiegend medikamentös behandelt, was Maßnahmen zur Senkung der widerstandsassozierten Nachlast und Flüssigkeitsüberladung beinhaltet und damit zu einer ventrikulären Entlastung führt. Die Entlastung erhöht den Koronarfluss und sekundär steigen Elastizität und Compliance der Koronarien, was wiederum den myokardialen Sauerstoffverbrauch reduziert. Über diese Maßnahmen können Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz über einen langen Zeitraum kompensiert sein. Zur Wiederherstellung der myokardialen Energiereserven können entsprechend den kardiologischen Leitlinien zur Versorgung der Herzinsuffizienz perkutane Koronarinterventionen, elektrophysiologische Maßnahmen wie die kardiale Resynchronisationstherapie, Bypassoperationen sowie eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig werden. (120) Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz nehmen die myokardialen Reserven sowie die Belastungsfähigkeit und Lebensqualität ab, was zu zunehmend häufigen Krankenhausaufenthalten mit notwendigen therapeutisch-pflegerischen Maßnahmen führen kann. (53) Nach der Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)-Klassifikation zur Beschreibung und Behandlung der Herzinsuffizienz werden diese Patienten, die wegen der kardiopulmonalen Stauung und der massiv eingeschränkten Belastungsfähigkeit im

Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes zunehmend häufig rekompensiert werden müssen, auch *Frequent flyer* genannt. (71, 104)

Wenn das akute Herzversagen eine Folge einer dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz ist, bedarf es dann der Sekundär- und Tertiärprävention, um Komplikationen zu limitieren, eine ausreichende Herzfunktion wiederherzustellen und Lebensqualität zurückzugewinnen. Sofern sich das akute Herzversagen als kardiogener Schock manifestiert, tritt dieser häufig im Stadium der terminalen Herzinsuffizienz als Folge der dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz auf, in dem Patienten wiederkehrende Episoden kardialer Dekompensationen aufweisen und medikamentös therapierefraktär sind. Auch wenn er nur bei 3,5 % der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz auftritt, so liegt bei diesen Patienten eine Mortalität von bis zu 70 % vor. (93) Neben der Mortalität ist auch die Morbidität bei den Betroffenen hoch. Der überwiegende Anteil dieser Patienten leidet bereits an den Folgen der terminalen Erkrankung, wie Dyspnoe (88 %), zerebraler Dysfunktion (65 %) und Erschöpfungssyndrom (82 %). (102)

Bei der akuten Herzinsuffizienz kommt es neben der peripheren und pulmonalen Stauung durch eine massive Reduktion des Herzzeitvolumens zum Blutdruckabfall und zu einer Vasokonstriktion. Die periphere Vasokonstriktion vermindert die Sauerstoffanlieferung der Endorgane, zusätzlich kommt es durch das verminderte Herzzeitvolumen zu einem venösen Rückstau in die Endorgane, der die Organperfusion zusätzlich beeinträchtigt. Neben den hämodynamischen Veränderungen wird zusätzlich eine systemische Entzündungsreaktion des Körpers ausgelöst. Die Ausschüttung von Komplementfaktoren, Zytokinen und Stickstoffmonoxid (NO) führt zu einer Hemmung der myokardialen Kontraktilität, einer Einschränkung der mitochondrialen Funktion des gesunden Myokards, zu proinflammatorischen Effekten, einem verminderten Ansprechen auf Katecholamine und einer peripheren Vasodilatation. (55, 116) Von einem kardiogenen Schock als Form der akuten Herzinsuffizienz ist dann zu sprechen, wenn (1) ein Blutdruckabfall < 90 mmHg systolisch für länger als 30 min auftritt bzw. Katecholamine zur Aufrechterhaltung eines Druckes > 90 mmHg benötigt werden, (2) Zeichen einer Endorganschädigung wie z. B. ein Rückgang der Diurese auf < 30 ml/h, kühle Extremitäten und ein Laktat von > 2 mmol/l vorliegen und es (3) hämodynamisch zu einer Abnahme des Cardiac Index (CI) $\leq 2,2$ l/min/m² Körperoberfläche (KOF) kommt und eine linksatriale Stauung gemessen über einen pulmonalkapillären Verschlussdruck > 15 mmHg auftritt. (116) Hier gilt es, die myokardiale Leistungsfähigkeit durch eine (1) Erhöhung der Koronardurchblutung, (2) Erhöhung der Endorganperfusion, (3) Erhöhung des Herzzeitvolumens und (4) Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes wiederherzustellen. Eine hämodynamische Stabilisierung kann durch

Inotropika mit resultierender Verbesserung des Herzzeitvolumens und der linksventrikulären Kontraktilität erreicht werden, diese erhöhen allerdings auch den myokardialen Sauerstoffverbrauch. (93)

1.2.1.3 Therapieansätze zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz

Reichen mit fortschreitender Insuffizienz und zunehmender Hospitalisierungsrate pharmakologische bzw. elektrophysiologische Maßnahmen nicht mehr aus, so kann mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung (MKU) die Koronar- und Endorganversorgung ohne Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht werden. Extrakorporale Systeme können die mechanische Arbeit des Myokards ersetzen, eine adäquate Endorganversorgung wiederherstellen und somit Endorganschäden vermeiden. (50) So wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt, die myokardialen Reserven wiederhergestellt und es wird Zeit gewonnen, um die zugrundeliegende Ursache, wie einen Myokardinfarkt mit verminderter Koronarperfusion, zu behandeln. Im Falle eines akuten Koronarsyndroms wird dann abhängig vom Ausmaß des Koronarbefundes und entsprechend den aktuellen Leitlinien eine perkutane Koronarintervention bzw. eine chirurgische Bypassversorgung ausgewählt. (77) Eine frühzeitige Stabilisierung des Kreislaufs durch extrakorporale Verfahren mit komplettem Ersatz der Kreislaufarbeit wird empfohlen, um die Chance einer Erholung der Endorganfunktion zu erhöhen und damit die hohe Mortalität des kardiogenen Schocks zu reduzieren. (35) Insgesamt gilt es hier, die Zeitspanne einer möglicherweise notwendigen mechanischen Wiederbelebung bis hin zur Etablierung des extrakorporalen Kreislaufs möglichst kurz zu halten, da selbst bei einer perfekten mechanischen Herzdruckmassage nur ca. 15 – 20 % des normalen Herzzeitvolumens erreicht werden. (68)

1.2.2 Mechanische Kreislaufunterstützung im kardiogenen Schock

Für die extrakorporale mechanische Unterstützung wird das Prinzip des kardiopulmonalen Bypasses verwendet, das über großlumige Schläuche das venöse Blut abdrainiert, damit den Pulmonalkreislauf umgeht und das extrakorporal aufgesättigte und decarboxylierte Blut aktiv über die Aorta in die arterielle Strombahn in den Systemkreislauf zurückführt. (48) Parallel zu der Entwicklung des kardiopulmonalen Bypasses in der Herzchirurgie fanden erste Überlegungen zur Verwendung dieses Prinzips zur kardialen Entlastung nach Postkardiotomieversagen auch bereits 1956 durch Dennis et al. bzw. 1970 durch Baffes et al. statt. (9, 27) Die Verwendung des

kardiopulmonalen Bypasses außerhalb des Operationsbereiches wurde dann Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) bzw. Extracorporeal Life Support genannt (ECLS). Technisch besteht das extrakorporale System aus großlumigen zu- und abführenden Schläuchen, einer Zentrifugalpumpe und einem Membranoxygenator. (66) Die Zentrifugalpumpe drainiert dabei das venöse Blut mittels Sog aus dem Gefäßsystem und befördert das durch den Oxygenator aufgesättigte und decarboxylierte Blut mittels Druck in das arterielle Gefäßsystem zurück. In den frühen Jahren verwendete man üblicherweise Rollenpumpen analog zur Herz-Lungen-Maschine (HLM), diese führten aber bei längerer Anwendungsdauer zu Hämolyse und Schlauchabrieb. Deswegen haben sich Zentrifugalpumpen durchgesetzt, die sich wegen der Abhängigkeit von Vor- und Nachlast in Grenzen dynamisch den Füllungs- bzw. Kreislaufzuständen anpassen und zelluläre Blutbestandteile deutlich weniger schädigen. (97) Die Oxygenatoren in den 1950er- und 1960er-Jahren waren durch den direkten Blut-Luft-Kontakt nicht für Langzeitperfusionen nutzbar und führten zur massiven Proteindenaturation. (30, 62, 63) Eine längere HLM-Dauer war immer mit Kapillarschäden, Hämolyse, Thrombozytopenie und Koagulopathie verbunden. (11) Erst Untersuchungen zur Diffusionskapazität von Silikongummi durch Kammermeyer ermöglichten dann die Entwicklung von Membranen, die einen direkten Blut-Luft-Kontakt vermieden und somit eine Proteindenaturation ausschlossen. (59) Dieses Prinzip der Membrandiffusion wird bis heute beibehalten und ermöglicht die Anwendung einer ECLS über Tage bis zu mehreren Wochen. (66)

1.2.2.1 Kanülierung für die mechanische Kreislaufunterstützung

Die Verbindung des extrakorporalen Systems mit dem Körperkreislauf findet über großlumige Schläuche von ca. 10 mm und vor allem über groß dimensionierte Kanülen mit einem Durchmesser von 15 - 25 F statt, da potenziell das komplette Herzzeitvolumen von 4 – 6 l/min durch das extrakorporale System geleitet werden muss. Während der drainierende Teil des extrakorporalen Systems immer über eine Kanülierung des Hohlvenensystems stattfindet, können die vaskulären Zugangswege des rückführenden arteriellen Anteils variieren. Neben einer zentralen Kanülierung der Aorta bzw. der Arteria subclavia, die meist geplant ausgeführt wird, werden unter Notfallbedingungen in der Regel großlumige periphere arterielle Gefäße wie die Femoralarterien als Zugangsweg gewählt. Nur über diesen Zugangsweg ist eine perkutane Anlage möglich, die innerhalb weniger Minuten zu realisieren ist. Der veno-arterielle Anschluss des extrakorporalen Systems, den man auch als Rechts-Links-Shunt bezeichnen kann, sorgt mit der Kombination des Blutflusses von 4 - 6 l/min und des nach wie vor vorhandenen

peripheren Gefäßwiderstandes dann für einen adäquaten Blutdruck und für eine ausreichende Endorganversorgung. Die möglichen Komplikationen eines schnellen Zugangs, wie eine Kanülendislokation mit massivem Blutverlust, Hämatombildung oder Gefäßdissektion, müssen hier individuell gegenüber einem sichereren chirurgischen Zugang mit höherem Zeitverlust bis zur Stabilisierung des Kreislaufs abgewogen werden. (14, 56, 58, 76, 106)

1.2.2.2 Mortalität und Morbidität der mechanischen Kreislaufunterstützung

Nach Beginn der ECLS kann die Dosierung der Inotropika und Vasopressoren oft reduziert werden, Marker der Endorganschädigung wie das Laktat gehen zurück und der Gasaustausch sowie der Säure-Basen-Status verbessern sich. (93) Durch die Anwendung einer ECLS können so Mortalität und Morbidität deutlich gesenkt werden. (36) So zeigten mehrere Studien den Behandlungsvorteil der ECLS gegenüber der medikamentösen Standardtherapie: Bei einer Gruppe von 58 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock konnten Tsao et al. 2012 zeigen, dass Patienten mit ECLS (n = 33) eine höhere 1-Jahresüberlebensrate zeigten als Patienten, die ausschließlich medikamentös und mit intraaortaler Gegenpulsation versorgt wurden (n = 25; 24 vs. 63 %). (113) In einer randomisiert-kontrollierten prospektiven Studie von 2020 bei 30 Patienten mit Herzstillstand, ventrikulärem Flimmern, fehlendem Spontankreislauf sowie einer automatischen Reanimation < 30 min hatten die mit einer ECLS unterstützten Patienten eine Entlassungsrate von 43 %, bei den Patienten ohne ECLS lag die Entlassungsrate bei 7 %. Die 6-Monatsüberlebenszeit war in der ECLS-Gruppe deutlich höher. (130) In einer retrospektiven Studie von 2020 in den USA bei 160 Patienten mit Herzstillstand und ventrikulärem Flimmern zeigten Patienten mit MKU eine signifikant höhere Überlebensrate als Patienten mit medikamentöser Unterstützung (33 % vs. 23 %), obwohl die mittlere Reanimationsdauer in der MKU-Gruppe mit 60 min deutlich höher lag als in der Vergleichsgruppe (30 min). Bei gleicher Reanimationsdauer überlebten in der MKU-Gruppe 8 von 8 Patienten, in der Vergleichsgruppe nur 24 %. (12) Frühzeitige adäquate Reanimationsmaßnahmen, die die Zeiten des Kreislaufstillstandes minimieren, können das Outcome hierbei deutlich verbessern. (16) Trotz zahlreicher Zusammenhänge, die eine Verbesserung des Outcomes bei mechanischer Kreislaufunterstützung zeigten, bleibt der Evidenzgrad gering. In einem Update der American Heart Association von 2019 zur Anwendung der kardiopulmonalen Reanimation wiesen die Autoren darauf hin, dass die Anwendung einer ECLS zwar mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist, der Empfehlungsgrad wegen kaum etablierter Effektivität dieser Therapie aber niedrig bleibt. Eine Anwendung der ECLS als

Routinemaßnahme wurde wegen fehlender Evidenz nicht empfohlen, wegen limitierter heterogener Daten sollte die ECLS ausschließlich selektiv von erfahrenen Teams angewandt werden. (81) Dies spiegelt sich ebenfalls in der derzeit aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Anwendung der extrakorporalen Zirkulation beim Herz- und Kreislauf-Versagen von 2020 wider: Die Anwendung der ECLS im kardiogenen Schock wird nicht explizit empfohlen, eine Anwendung kann zumindest erwogen werden. Der Evidenzgrad der systematisch gesichteten Literatur wird als sehr niedrig bis niedrig eingestuft. (28) Dem verbesserten Outcome unter MKU standen zum Teil hohe Komplikationsraten entgegen: Während Blutungen und ein notwendiges Nierenersatzverfahren bei 40 % bzw. 46 % der Patienten auftraten, kam es bei 10,9 % bzw. 5,9 % zur linksventrikulären Überdehnung bzw. zum Schlaganfall. (64) Die möglicherweise auslösenden Faktoren müssen deswegen näher betrachtet werden.

1.2.2.3 Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung

Inhomogene Verteilung

Wenn im akuten Herz-Kreislauf-Versagen eine ECLS etabliert wurde, dann übernimmt das extrakorporale System innerhalb der ersten Stunden und Tage meist das komplette Herzzeitvolumen. Sowohl durch die massiv eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion als auch durch Wegnahme der linksventrikulären Vorlast durch die venöse Drainage des extrakorporalen Systems kommt es zu einer kaum fassbaren fehlenden mechanischen Herzfunktion, echokardiografisch liegt meist nur eine minimale Kontraktion vor, ein Puls ist zu Beginn meist nicht palpabel. Bei erhaltenem peripheren Gefäßwiderstand entsteht durch den extrakorporalen Fluss ein nicht-pulsatiler Druck im Bereich von 50 - 70 mmHg. Analog zum natürlichen Kreislaufsystem, bei dem die Sauerstoffanlieferung zu den Endorganen automatisch reguliert und den organspezifischen Bedürfnissen angepasst wird, könnte man trotz der extrakorporalen Blutflusserzeugung bei nach wie vor vorhandenen kurz- und langfristigen Regelmechanismen des Blutdrucks, wie dem Baro- und Chemorezeptorenreflex und der Ischämiereaktion des zentralen Nervensystems, von einer adäquaten Verteilung des arteriellen Blutes in den Endorganen ausgehen. (52, 99) Verschiedenste pathophysiologische Mechanismen führen allerdings zu einer inhomogenen Verteilung des arteriellen Blutes in den Endorganen. Der anfänglich minimale antegrade Blutfluss des linken Ventrikels strömt mit geringer Energie dem retrograden Blutfluss des extrakorporalen Systems aus der Femoralarterie entgegen, beide Wellenfronten kollidieren an einem äußerlich nicht erkennbaren Punkt in der Aorta. Die entstehende

Stoßfront wird Wasserscheide genannt. Trotz linksventrikulärem Versagen mit minimaler Auswurfleistung und venöser Drainage des extrakorporalen Systems ist der pulmonale Blutfluss nicht komplett gestoppt, durch die Versorgung der Lunge durch die Bronchialgefäße bleibt ein Restfluss erhalten. (118) In der Summe führen die verbliebene linksventrikuläre Funktion und der nach wie vor vorhandene Pulmonaldurchfluss zu einem antegraden Fluss in den Systemkreislauf. Somit ist immer mit einer Wasserscheide zu rechnen, die je nach Verhältnis beider Ströme innerhalb der thorakalen Aorta variieren kann. Mittels Computertomographie und Kontrastmittel kann diese dargestellt werden. Trummer et al. beschrieben die Wasserscheide in der Aorta ascendens, Napp et al. und Angleitner et al. konnten diese in der Aorta descendens lokalisieren. (4, 75, 112) Klinisch demaskiert wird die Wasserscheide allerdings erst bei pulmonalem Versagen. Im Rahmen des kardiogenen Schocks tritt als Folge des linksventrikulären Versagens meist eine pulmonale Stauung mit Bildung eines Lungenödems auf. Die beeinträchtigte Lungenfunktion führt somit für eine unbestimmte Zeit zu einem verminderten Gasaustausch und zum Auswurf nicht komplett aufgesättigten Blutes aus dem linken Ventrikel in den Systemkreislauf. (2, 5) Tepper et al. berichteten, dass eine pulmonale Erholung mit einer Verbesserung des Gasaustausches frühestens 48 Stunden nach der Implantation einer ECLS und der Bildung eines Lungenödems auftrat. (110) Das antegrad fließende und möglicherweise hypoxämische Blut kollidiert mit dem vollständig gesättigten, retrograd fließenden ECLS-Blut an verschiedenen Stellen innerhalb der Aorta bei einer Rückführung des extrakorporalen Blutflusses über die Arteria femoralis. Im Bereich der oberen Körperhälfte kann das deoxygenierte Blut zu einer Hypoxämie des Koronarkreislaufs und zerebralen Kreislaufs führen, während die viszerale Organe der unteren Körperhälfte adäquat mit oxygeniertem Blut versorgt werden. Klinisch kann dies nur indirekt über Blutgasanalysen und zerebrale Nahinfrarot-Spektroskopie festgestellt werden, eine Minderversorgung des Koronarsystems wird man evtl. nur über Ischämiezeichen erkennen. (1, 2, 5) Eine Verschiebung der Wasserscheide in Richtung des linken Ventrikels könnte man nur über eine extrakorporale Flusserhöhung oder eine mehr proximal liegende arterielle Kanüle erreichen, der native linksventrikuläre Blutfluss ist nicht beeinflussbar. Somit gilt es hier den pulmonalen Gasaustausch zu optimieren, damit die Wasserscheide nicht zu klinisch relevanten Komplikationen mit verminderter Sauerstoffanlieferung der Endorgane, wie des Gehirns oder des Koronarsystems, führt.

Linksventrikuläre Belastung

Neben dem Wasserscheidenphänomen führen die unphysiologischen Flussrichtungen des extrakorporalen Systems innerhalb der Aorta zu einer Belastung des linken Ventrikels. Sowohl bei der femoralen als auch bei der subclavianen arteriellen Kanülierung entsprechen die Richtungsvektoren des extrakorporalen Blutflusses nicht komplett der Strömungsrichtung des versagenden linken Ventrikels. Bei dem femoralen Zugang kommt es neben der Wasserscheide zu einer Kraftwirkung des extrakorporalen Strömungsvektors, der dem natürlichen linksventrikulären Fluss entgegenwirkt. Bei einem Zugang über die Arteria subclavia mit resultierend antegradem Fluss konnte der Autor mit einer Kreislaufsimulation während verschiedener simulierter Kreislaufstadien unter extrakorporaler Unterstützung Flussvektoren mit hohen Geschwindigkeiten in Richtung der Aortenklappe zeigen, die ein Öffnen der Aortenklappe verhinderten und damit eine Entleerung des linken Ventrikels blockierten. (46) Diese während des kardiogenen Schocks und einer ersten Erholung auftretenden Phänomene der in-vitro Untersuchung werden allerdings experimentell und auch klinisch durch einen normalen arteriellen Mitteldruck maskiert. Neben der entgegengesetzten Strömung führt ein nicht zu vernachlässigender Restfluss der Pulmonalstrombahn durch physiologische bronchopulmonale Kollateralen zu einer zusätzlichen Dilatation des linken Ventrikels; selbst die venöse Drainage des extrakorporalen Systems als Vorlastsenkung konnte den pulmonalen Durchfluss bei einer tierexperimentellen ECLS nur auf ca. 40 % des Herzzeitvolumens senken. (118)

Die beschriebene Belastung des linken Ventrikels durch das extrakorporale Verfahren kann direkt durch die Bestimmung eines Druck-Volumendiagramms des linken Ventrikels gezeigt werden. Das Druck-Volumendiagramm ermöglicht die Bestimmung der linksventrikulären Füllungsbedingungen, der Kontraktilität und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs; Druck und Volumen werden im linken Ventrikel simultan über einen Mehrsegmentkatheter gemessen. Innerhalb des Katheters befindet sich ein Drucksensor. Über mehrere Segmente, die ein elektrisches Feld innerhalb des Cavums aufbauen, kann über die Leitfähigkeit des Blutes in Abhängigkeit vom segmentalen Volumen das gesamte Ventrikelvolumen und dessen Änderung bestimmt werden. (6, 7, 13) Burkhoff et al. konnten klinisch zeigen, dass während des kardiogenen Schocks mit erhöhten Füllungsdrücken, geringem Druckaufbau und Schlagvolumen eine stufenweise Erhöhung des ECLS-Flusses zu einer erhöhten Nachlast des linken Ventrikels mit Anstieg der Füllungsdrücke führte. In der Summe wurde das Druck-Volumendiagramm durch das abnehmende Schlagvolumen schmaler, durch die veränderte zunehmende Nachlast aber höher und verschob sich nach rechts oben (Abb. 1). (22)

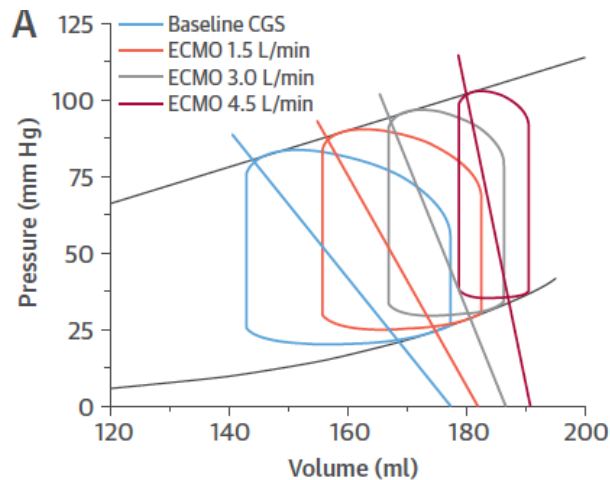
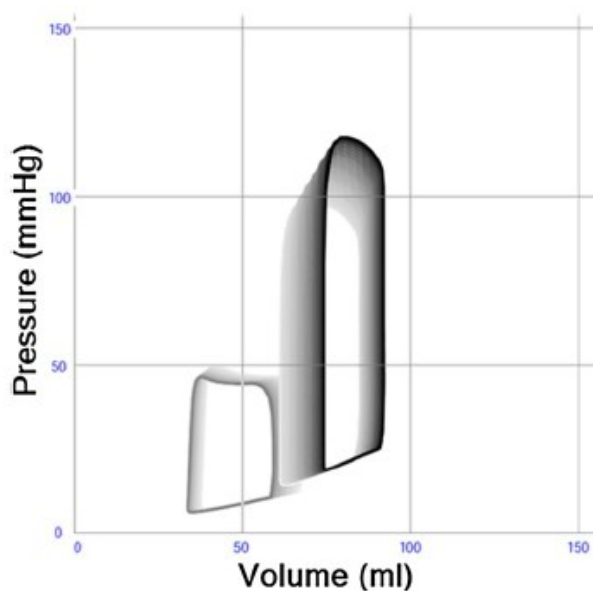


Abb. 1 Verschiebung der Druck-Volumenschleifen unter ECLS. (Quelle: Burkhoff D. et al. JACC 66(23): 2663-74, 2015. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags)

Ostadal et al. untersuchten linksventrikuläre hämodynamische Parameter bei verschiedenen ECLS-Flussraten am Schwein und konnten ebenfalls mit zunehmendem ECLS-Fluss eine Abnahme des Schlagvolumens und der Schlagarbeit feststellen. Zur bestmöglichen Entlastung des linken Ventrikels wurde deswegen eine geringe ECLS-Flussrate empfohlen. (79) Mit einer softwarebasierten ECLS-Simulation, die sich an individuelle klinische Szenarien anpassen ließ, entwickelten Broome et al. eine klinische Entscheidungshilfe und bestätigten die linksventrikuläre Belastung und Rechtsverschiebung der Druck-Volumenschleife mit zunehmenden linksventrikulären Drücken und Volumina bei zunehmender ECMO-Flussrate (Abb. 2). (20)



ECMO induced LV loading

Abb. 2 Simulation der LV-Belastung unter ECLS. (Quelle: Broomé M. et al. J Transl Med 14, 4; 2016. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Aortale Stase

Neben der inhomogenen Verteilung und linksventrikulären Druck- und Volumenbelastung führen die gegenläufigen Strömungen des nativen und künstlichen Kreislaufs in Nähe der Kollisionsfront zu Geschwindigkeitsveränderungen. Durch auslöschende Wellenreflexionen beider gegenläufigen Flussvektoren wird die kinetische Energie der Strömung an der Kollisionsfront in Zonen mit geringen Fließgeschwindigkeiten umgewandelt. (96) Die gegenläufigen Strömungsvektoren reduzieren deutlich die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes: Die Autoren konnten im hydraulischen Kreislaufsimulator bei femoraler Kanülierung sowohl im kardiogenen Schock als auch in der ersten Erholung in der Aorta descendens eine Zone von ca. 30 cm Länge darstellen, in der die Blutströmung auf 10 – 20 cm/s reduziert war. (46) Diese experimentellen Daten konnten klinisch bestätigt werden: Fiore et al. berichteten von einer Thrombosierung der deszendierenden Aorta durch die Interaktion einer linksventrikulären Mikroaxialpumpe und einer femoral implantierten mechanischen Kreislaufunterstützung. Beide Systeme pumpen mit jeweils 3 l/min gegeneinander. (41) Nishihara et al. berichteten von einer kompletten Thrombose der Aorta ascendens mehrere Tage nach Implantation einer femoral implantierten mechanischen Kreislaufunterstützung und führten dies auf einen stagnierenden Fluss im linken Ventrikel und der Aorta zurück. (78)

1.2.3 Optimierung der Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung

Die unter Punkt 1.2.2.3 beschriebene inhomogene Verteilung entsteht durch die gegenläufig gerichteten Strömungen des nativen und extrakorporalen Flusses und die damit entstehende Wasserscheide. Deren Lokalisation ist abhängig vom Energieverhältnis beider Flussanteile und nicht ohne weiteres vorherzubestimmen. Eine Verschiebung der Wasserscheide, so dass mehr komplett aufgesättigtes ECLS-Blut in das Gehirn bzw. den Koronarkreislauf gelangt, ist klinisch indiziert, wenn ein pulmonal verminderter Gasaustausch eine relevante Hypoxämie der oberen Körperhälfte auslöst. Auch wenn diese Hypoxämie nur indirekt erkannt werden kann, sind praktisch folgende Maßnahmen möglich: (1) Eine Erhöhung der extrakorporalen Flussrate erhöht den extrakorporalen Anteil am gesamten aortalen Volumenstrom, erhöht den Energiebetrag des extrakorporalen Vektors und kann somit die Wasserscheide in proximale Richtung verschieben und das Ausmaß der bestehenden Hypoxämie zumindestens reduzieren. (64, 103) (2) Eine pulmonale bzw. linksatriale Einlage eines Vents reduziert den transpulmonalen bzw. atrialen Durchfluss, entlastet den linken Ventrikel und verschiebt

durch die linksventrikuläre Flussabnahme die aortale Wasserscheide nach proximal. Der verminderte Auswurf nicht komplett oxygenierten Blutes aus dem linken Ventrikel vermindert hier das Ausmaß der Hypoxämie. (2, 3) Die Erhöhung der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) kann die arterielle Sauerstoffsättigung (saO_2) erhöhen, wird aber gerade wegen der pulmonalen Überflutung und des reduzierten Gasaustausches zu Beginn der MKU eine Hypoxämie nur mindern können. (4)

Im Gegensatz zur Flusserhöhung würde eine Verschiebung der Position der zuführenden arteriellen Kanüle von der Beckenetage hin zur thorakalen Aorta den Kanülenausslasspunkt näher zum linken Ventrikel rücken. Dies hätte eine proximale Verschiebung der Wasserscheide zur Folge, so dass eine Versorgung der supraaortalen Äste und möglicherweise auch der Koronarien mit einem höheren Anteil oxygenierten ECLS-Blutes stattfinden könnte. Bei ausreichender Kanülenlänge ist dies praktisch möglich: Luciani et al. konnten die chirurgische Machbarkeit einer femoral-thorakalen Kanülierung während einer Typ-A Aortendissektion bei neun Patienten zeigen, um eine Malperfusion der abdominal-thorakalen Endorgane zu vermeiden, indem er die arterielle Kanüle in der proximalen thorakalen Aorta platzierte. (67) Schwerpunkt dieser Studie war die Vermeidung einer Malperfusion im falschen Lumen der dissezierten Aorta, eine proximale Kanülenposition zeigte keine vermehrten neurologischen Komplikationen. In einer Simulationsstudie mittels numerischer Strömungsmechanik konnten Malinowski et al. zeigen, dass eine Verschiebung der femoralen arteriellen ECLS-Kanüle hin zum Aortenbogen die Wasserscheide so verschob, dass bis auf die linke Koronararterie alle Endorgane komplett mit arteriellem Blut versorgt wurden. (69) Somit scheint eine mehr proximale Kanülenposition die Endorganversorgung bezüglich der Sauerstoffanlieferung zu verbessern.

Trotz der bereits praktizierten Anwendung müssen hier aber strömungstechnische Aspekte längerer Kanülen bedacht werden. Nach dem Strömungsgesetz nach Hagen-Poiseuille ist der Druckabfall einer Rohrströmung proportional zur Länge des Rohres, eine konstruktionstechnische Verlängerung der Kanüle auf 50 – 55 cm gegenüber einer standardisierten Länge von 15 - 20 cm hätte dann einen deutlich höheren Druckabfall bzw. Flusseinbußen zur Folge. Neben den strömungsmechanischen Verlusten muss gleichzeitig aber auch der bestehende retrograde Flussvektor und dessen Strömungskraft bzw. spezifische Energie einer zur thorakalen Aorta hin liegenden Kanüle bedacht werden. Bei einer Kanülenlage nahe der nachgeordneten supraaortalen oder viszerale Äste ist eine Überperfusion der Endorgane nicht ausgeschlossen, da über die Kanüle das komplette Herzzeitvolumen von 4 - 6 l/min abgegeben wird. Durch eine nicht kontrollierbare und direkte Nähe des Kanülenaustritts kann dies den kompletten Volumenstrom in den Seitenast befördern. Zusätzlich ist eine aortenklappennahe

retrograde Strömung mit hohen Geschwindigkeiten durch die mehr proximal wirkende höhere Strömungskraft imstande, eine massive mechanische Belastung der Aortenklappe und des linken Ventrikels hervorzurufen.

Zur vereinfachten Darstellung der Kräfte- und Energiedimensionen der Kanülenströmung und der möglichen Belastung des Herzens kann die Berechnung der Kraftübertragung eines Flüssigkeitsstrahles auf eine angeströmte Fläche angewandt werden, bei der die Stoßkraft F_x des Strahles auf eine Fläche mit der folgenden Formel berechnet werden kann. (17, 18) Die Stoßkraft ergibt sich aus der Dichte der Flüssigkeit ρ ($\frac{kg}{m^3}$), dem Querschnitt des freien Strahls A (m^2) und der Austrittsgeschwindigkeit w (m/s).

$$\text{Stoßkraft } F_x = \rho \times A \times w^2 = \frac{kg}{m^3} \times m^2 \times \frac{m^2}{s^2} = N \quad (1)$$

Bei einer Dichte ρ des Blutes von $1050 \frac{kg}{m^3}$, dem Querschnitt der Kanülenöffnungsfläche der verwendeten 21 F-Kanüle von $3,85 \times 10^{-5} m^2$ und einer empirisch ermittelten Kanülenaustrittsgeschwindigkeit von $4 m/s$ ergibt sich eine Stoßkraft der Kanüle von $0,6468 N$.

Dem steht dimensionsmäßig eine linksventrikuläre Stoßkraft von $0,3675 N$ eines transaortalen Blutflusses mit einer transvalvulären Geschwindigkeit von $1 m/s$ und einer Klappenöffnungsfläche von $3,5 cm^2 = 3,5 \times 10^{-4} m^2$ einer gesunden Person entgegen. (23) Neben der Stoßkraft zeigt die spezifische Geschwindigkeitsenergie E_{kin} das Verhältnis beider Strömungen noch deutlicher. (17) Die spezifische Geschwindigkeitsenergie ergibt sich aus der Austrittsgeschwindigkeit w (m/s).

$$\text{Spezifische kinetische Geschwindigkeitsenergie } E_{kin} = \frac{1}{2} \times w^2 = \frac{m^2}{s^2} = \frac{J}{kg} \quad (2)$$

Die linksventrikuläre Geschwindigkeitsenergie von $0,5 J/kg$ steht einer Geschwindigkeitsenergie der Kanüle von $8 J/kg$ gegenüber.

Die mit der Geschwindigkeitsenergie verbundene kinetische Leistung P_{kin} , die sich aus dem Querschnitt des freien Strahls A (m^2), der Dichte der Flüssigkeit ρ ($\frac{kg}{m^3}$) und der Austrittsgeschwindigkeit w (m/s) ergibt, wird wie folgt berechnet (17):

$$\text{Kinetische Leistung } P_{kin} = \frac{1}{2} \times A \times \rho \times w^3 = m^2 \times \frac{kg}{m^3} \times \frac{m^3}{s^3} = W \quad (3)$$

Der linksventrikulären Leistung von $0,184\text{ W}$ steht eine Leistung der Kanüle von $1,294\text{ W}$ gegenüber.

Energetisch ist die Kanülenströmung um den Faktor 10 höher als die Energie eines linken Ventrikels mit normaler Funktion. Im akuten linksventrikulären Versagen wird sich das Kräfteverhältnis zu Ungunsten des linken Ventrikels verschieben und die Stoßkraft auf den linken Ventrikel erhöhen. Bei einer herkömmlichen Kanülierung in der Beckenetape bliebe die Stoßkraft zwar gleich, könnte sich allerdings auf den gesamten arteriellen Gefäßbaum verteilen und somit in Ventrikelnähe an Energie verlieren. Thomas et al. konnten in einer in-vitro Untersuchung zur Bestimmung von Jetströmungen bei Klappenstenosen zeigen, dass die Geschwindigkeit der Jetströmung in axialer Strömungsrichtung mit zunehmendem Abstand von der Strömungs- bzw. Stenoseöffnung abnahm. (8, 111) Somit könnte eine Kanülierung in der Beckenetape mit einer reduzierten Jetgeschwindigkeit im Aortenbogen bzw. der aufsteigenden Aorta verbunden sein und nur eine geringere linksventrikuläre Belastung auslösen.

Eine weitere Reduktion der linksventrikulären Belastung kann durch eine zusätzliche linksventrikuläre Implantation einer Mikroaxialpumpe erreicht werden, die durch Leersaugen des linken Ventrikels die Überdehnung des Myokards reduziert und durch eine Förderung des Volumens in die Aorta ascendens für einen zusätzlichen antegraden Volumenstrom zu den Endorganen führt. (3, 25, 114) Die Entlastung hat allerdings eine Verschiebung der Wasserscheide zum Aortenbogen bis hin zur absteigenden Aorta zur Folge. Selbst bei geringen Flussraten der Mikroaxialpumpe von $700 - 900\text{ ml/min}$ erreicht das oxygenierte Blut des externen Kreislaufs die supraaortalen Äste nicht mehr und wird nur noch vom möglicherweise nicht komplett oxygenierten Blut des linken Ventrikels versorgt. (10) Da Tepper et al. die pulmonale Verbesserung selbst während ECLS im Kombination mit einer Mikroaxialpumpe nach frühestens 48 Stunden beschrieben, müssen eine frühzeitige linksventrikuläre Entlastung und eine Zunahme einer Hypoxämie abgewogen werden. (110)

1.2.4 Simulation der Hämodynamik während mechanischer Kreislaufunterstützung

Klinisch kann die Verteilung der Volumenströme bzw. die linksventrikuläre Belastung oft nur indirekt dargestellt werden. Eine inhomogene Verteilung des oxygenierten Blutes in der Aorta und den Endorganen ist durch intermittierende Blutgasanalysen, kontinuierliche zerebrale Nahinfrarot-Spektroskopie sowie durch EKG-Veränderungen zu erkennen. Im Einzelfall kann durch bildgebende Verfahren wie Computertomographie mittels Kontrastmittel die Lokalisation der Wasserscheide festgestellt werden. Da deren Lokalisation unterschiedlich beschrieben wurde und möglicherweise auch verschiebbar

sein kann, würde dies multiple Durchleuchtungen mit kumulierenden Kontrastmittelmengen zur Folge haben und vor allem die Transportfähigkeit der Patienten voraussetzen. Die farbkodierte Dopplersonographie kann wegen fehlenden Echokontrastes gegenläufiger Strömungen und Schallschatten im Aortenbogen und der deszendierenden Aorta nicht angewandt werden. Durch eine Verbesserung des Echokontrastes mittels Mikroblasen konnten Buchtele et al. allerdings bei zehn Patienten die Wasserscheide in der klinischen Routine beschreiben. (21) Die Ventrikelbelastung ist mittels farbkodierter Dopplersonographie darstellbar, hiermit können Aortenklappenöffnung, LV-Dilatation bzw. eine mögliche Stase untersucht werden.

Eine systematische Untersuchung der Flussverteilung und linksventrikulären Belastung würde eine Variation der Zugangsstellen im Gefäßsystem, ein reproduzierbares und wiederholbares stufenloses Kreislaufversagen und eine gleichzeitige Anpassung der externen Unterstützung bedeuten. Selbst wenn ein Kreislaufversagen mechanisch oder medikamentös induziert werden kann, so ist der zeitliche Aufwand für eine systematische Untersuchung immens. Eine Darstellung verschiedener Kreislaufzustände von normaler Funktion bis hin zum kompletten Kreislaufversagen, erhaltene physiologische Fluss- und Druckzustände sowie erhaltene anatomische Strukturen sind deswegen nur modellhaft möglich. Um eine Übertragung modellbasierter Ergebnisse auf den biologischen Kreislauf zu ermöglichen, müssen ähnliche (1) anatomische Strukturen, (2) Blutströmungen und (3) instationäre komplexe Strömungsvorgänge vorhanden sein. (89) Zur Überprüfung langfristiger und implantierbarer Herzunterstützungssysteme wurden dafür zahlreiche Testkreisläufe verwendet. Diese besitzen allerdings keine erhaltenen anatomischen Strukturen, sondern nur abstrahierte Rohr- und Verbindungsstücke sowie elastische Kammern. (57, 65, 109, 117) Diese Systeme können deswegen nicht zur Untersuchung konkurrierender Strömungen im Gefäßsystem verwendet werden.

Eine hydromechanische Kreislaufsimulation inklusive komplett erhaltener anatomischer Strukturen und basierend auf den bereits genannten Ähnlichkeitsannahmen wurde in-vitro bisher nur einmalig 1974 von Reul et al. mit einem lebensgroßen Kreislaufmodell etabliert. Die Studie sollte aber das normale Kreislaufverhalten simulieren, konkurrierende Strömungen durch externe Systeme wurden damals nicht untersucht. (89)

Zur möglichst exakten Charakterisierung flüssigkeitsmechanischer Phänomene während ECLS entwickelten die Autoren in der Studiengruppe EMPACs (**E**xploration of the **M**ixing **P**henomena during interaction of Internal and External **C**irculations) einen Prototypen eines komplett mechanischen lebensgroßen Kreislaufsimulators, der mit erhaltenen anatomischen Strukturen des venösen und arteriellen Gefäßbaums und einer

blutähnlichen Flüssigkeit eine reproduzierbare und stufenlose stabile Einstellung verschiedener Kreislaufstadien ermöglichte. (47) Der Simulator wurde mittels zweier pulsativer Kunstherzventrikel vollständig variabel angetrieben. Als Kernelemente zur physiologischen Simulation der Gefäße wurden lebensgroße Silikonmodelle der Aorta und der Hohlvenen sowie Plexiglasgefäße mit einer variablen Flüssigkeits- bzw. Luftmenge verwendet, die die periphere Mikrozirkulation und Lunge des Organismus simulierten und das arterielle und venöse Gefäßsystem verbanden. Die stufenlose Variation der Gefäßfüllung, des Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Kapillargefäße und die stufenlosen Antriebsdrücke des Kunstherzsystems ermöglichten die Darstellung aller Stufen des gesunden und akut erkrankten Kreislaufs zeitlich unabhängig von der biologischen Erholung. Mit einer ersten systematischen Untersuchung konnten ECLS-Kanülierungstechniken hinsichtlich ihrer flüssigkeitsmechanischen Interaktion mit dem Eigenkreislauf untersucht, die Lokalisation der Wasserscheidenphänomene im Modell nachvollzogen und zusätzlich Zonen mit geringer Blutflussgeschwindigkeit in der thorakalen Aorta festgestellt werden. (46) Eine Übertragung der Modellergebnisse in die in-vivo Situation konnte später durch deckungsgleiche klinische Ergebnisse indirekt bestätigt werden. (45)

1.3 Zentrale Punkte und Zielsetzung der Arbeit

1.3.1 Zentrale Punkte

Aus diesen klinischen und experimentellen Daten lassen sich folgende zentrale Punkte ableiten:

Die Interaktion zwischen dem versagenden Eigenkreislauf und dem extrakorporalen System führt zu mehreren negativen Folgen:

- Inhomogene Flussverteilung

Trotz eines normalen Blutdrucks verteilt sich der extrakorporale Volumenstrom nicht homogen in den Endorganen.

- Wasserscheidenphänomen und Stasezonen

Die inhomogene Flussverteilung entsteht durch gegenläufige Strömungen des nativen und extrakorporalen Kreislaufs und führt bei pulmonaler Gasaustauschstörung zu Zonen mit unterschiedlich oxygeniertem Blut in der Aorta mit möglicher Minderversorgung verschiedener Endstromgebiete. Zusätzlich kann die Energie des entgegengesetzten

extrakorporalen Flusses in Kombination mit dem nativen Vorwärtsfluss die Geschwindigkeit in der thorakalen Aorta bis hin zur Stase reduzieren.

- Strömungsunterschiede

Eine retrograde femorale Kanülierung führt zu einer Stasezonenbildung in der thorakalen Aorta, eine antegrade subclaviale Kanülierung bedingt hohe retrograde Strömungen in Richtung der Aortenklappe und hindert diese daran, sich zu öffnen.

- Ventrikelbelastung

Ein akutes linksventrikuläres Versagen führt in Kombination mit den unphysiologischen Strömungen des extrakorporalen Systems und der damit verbundenen Nachlasterrhöhung in der Aorta zu einer deutlichen Druck- und Volumenbelastung des linken Ventrikels.

- Einfluss auf das Wasserscheidenphänomen

Selbst geringe antegrade Flussraten einer zusätzlichen linksventrikulären Mikroaxialpumpe führen zu einer distalen Verschiebung der Wasserscheide, so dass das oxygenierte Blut des extrakorporalen Systems die supraaortalen Äste nicht mehr erreicht.

- Modelle zur Untersuchung der Strömungsverteilung und Belastung

In der klinischen Routine können die genannten Effekte nur indirekt dargestellt werden, bildgebende Verfahren sind teilweise nicht anwendbar und führen zu einer den Patienten nicht zumutbaren Belastung. Systematische Untersuchungen setzen eine stufenlose und zeitlich unabhängige Variation des Kreislaufversagens und der Interaktion mit extrakorporalen Systemen voraus und können nur mit hydrodynamischer in-vitro Simulation realisiert werden.

- Lösungsansätze zur homogenen Flussverteilung

Eine Verschiebung der Austrittsstelle der femoralen arteriellen Kanüle von der Beckenetape hin zur thorakalen Aorta könnte die Wasserscheide nach proximal verschieben und zu einer homogenen Flussverteilung führen. Klinisch werden diese Kanülen bereits in der Aorten Chirurgie verwendet, eine numerische Strömungssimulation im Rahmen extrakorporaler Unterstützung zeigt eine Verschiebung der Wasserscheide in proximale Richtung mit zunehmend proximaler Eintrittsstelle der Kanüle. Die damit verbundene deutlich höhere Kraftereinwirkung auf den

linken Ventrikel und die aortalen Äste ist theoretisch näherungsweise berechenbar, aber bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

1.3.2 Zielsetzung der Arbeit und Forschungsfragen

Ziel: In einer zweistufigen experimentellen in-vitro Studie soll mit einer hydraulischen Strömungs- und Kreislaufsimulation überprüft werden, ob arterielle Kanülen mit einer größeren Einführungslänge (1) vergleichbare Strömungseigenschaften wie standardmäßig verwendete Kanülen haben und (2) zu einer veränderten Flussverteilung in den Endstromgebieten führen und die linksventrikulären Druck- und Volumenbedingungen und pulmonalen Druckbedingungen beeinflussen.

Folgende zentrale Fragen müssen beantwortet werden:

- Sind längere arterielle Kanülen strömungsmechanisch bezüglich ihrer hydraulischen Eigenschaften mit standardisierten kurzen Kanülen vergleichbar?
- Beeinflusst die Einfühhrlänge bzw. die Kanülenposition in der Aorta bei der femoralen Kanülierung die Wasserscheidenlokalisation und damit die Flussverteilung zu den Endorgangebieten?
- Beeinflusst die Einfühhrlänge der Kanüle die linksventrikulären und pulmonalen Drücke und Volumina?
- Führt eine variable Einfühhrlänge zu Strömungsveränderungen im arteriellen Gefäßbaum und in den Endorgangebieten?

2. Forschungsdesign und Methodik

Bei dem geplanten Vorhaben handelte es sich um ein zweistufiges Vorgehen: In der ersten Stufe wurde die arterielle lange Kanüle strömungsmechanisch mit einem kurzen Standardkanülenmodell in einem Strömungsrohr verglichen. In der zweiten Stufe wurde der Einfluss beider Kanülen auf die Strömungsverteilung und die ventrikuläre und pulmonale Belastung in einem Kreislaufsimulator überprüft. Somit entstanden zwei verschiedene Methodenbeschreibungen mit korrespondierenden Haupt- und Nebenzielparametern.

2.1 Methodenbeschreibung Stufe 1: Strömungssimulation

Zur Bestimmung der strömungsmechanischen Eigenschaften wurden zwei arterielle Kanülen mit einer Standardlänge von 25 cm sowie die zu untersuchende neue Kanüle mit einer Länge von 55 cm in einem Strömungsrohr platziert. Es wurde so dimensioniert, dass der Einstrom der Kanülen nicht durch geometrische Begrenzungen wie Durchmesser und Einstromlänge verändert wurde: Durchmesser und Länge des Rohres von 200 cm bzw. 15 cm wurden analog zu der Arbeitsgruppe von Ganushchak so gewählt, dass (1) potenzielle Seitenströme ungehindert abfließen können, (2) die Einstromlänge ein Vielfaches der Kanüleneintrittslänge beträgt und (3) der Druckabfall der Kanüle allein durch die Querschnittsfläche und Geometrie der Kanüle entsteht (Abb. 3). (43)

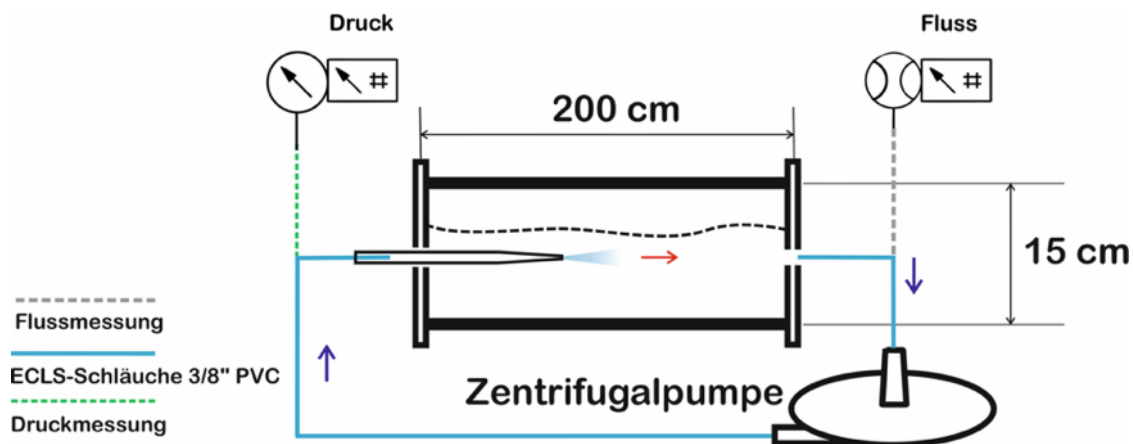


Abb. 3 Schematische Darstellung und Maße des Strömungsrohres. (Quelle: Eigendarstellung)

Vor Beginn der Messung erfolgte die Befestigung der jeweiligen Kanülen auf der Eingangsseite des Strömungsrohres sowie die Verbindung mit dem 3/8" PVC-Schlauchsystem und der 3/8" Zentrifugalpumpe RF 32 (Getinge GmbH, Rastatt, Deutschland), die fest mit dem Rohrausgang verbunden war. Die darauffolgende Füllung des Strömungsrohres erfolgte mit drei verschiedenen Lösungen, die so gewählt wurden, dass sowohl technisch übliche Spezifikationen zur Testung von Kanülen erfüllt werden konnten als auch Messungen mit blutähnlichen Lösungen möglich waren (Tab. 1).

Tabelle 1: Zusammensetzung der Testflüssigkeiten der Strömungssimulation

Lösung					
Wasser		Newtonsches Fluid		Nicht newtonsches Fluid	
Bestandteil	Gew.-%	Bestandteil	Gew.-%	Bestandteil	Gew.-%
Wasser	100	Wasser	60	Wasser	69,075
		Glycerol 98 %	40	Glycerol 98 %	30
		<small>(Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland)</small>		<small>(Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland)</small>	
				Xanthan	0,025
				<small>(Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland)</small>	

Wasser wird von der Industrie standardmäßig zur Erstellung der Kennliniendiagramme von Kanülen verwendet, weil es eine Vergleichbarkeit trotz verschiedener Hersteller ermöglicht. Eine newtonsche Lösung zeigt ein lineares strömungsmechanisches Fließverhalten, bei dem die Scherspannung linear mit der Schergeschwindigkeit steigt. Ein nichtnewtonsches Fluid zeigt mit zunehmenden Scherkräften eine geringere Viskosität und weist so die größte Übereinstimmung mit den Fließeigenschaften des Blutes auf. (123)

Eine Messreihe am Strömungsrohr beinhaltete einen Flussbereich von 300 – 8000 ml/min (lange Kanüle) sowie 300 – 9000 ml/min (kurze Kanüle), der Fluss der Zentrifugalpumpe wurde beginnend bei 300 ml/min jeweils in 100 ml-Schritten erhöht und der dazu korrespondierende Druck bestimmt. Der Druckabfall vor der arteriellen Kanüle wurde mit einem klinischen Dehnungsmessstreifen-Druckaufnehmer gemessen (Combitrans; Braun, Melsungen, Deutschland), der Fluss im Schlauchsystem mittels einem Ultraschall-Transit-Time Flussmessgerät (Transonic HT 110, Transonic, Ithaca, USA) bestimmt.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

1. Reynoldszahl

Die Reynoldszahl als Indikator für laminare bzw. turbulente Strömung ermöglicht eine Aussage über das Ausmaß der Schubspannung in einer Kanüle, so dass Hämolyserate und Bluttraumatisierung eingeschätzt werden können. Ab einer Reynoldszahl von 2000 - 4000 ist mit turbulentem Fluss zu rechnen, der mit höherem Druckabfall und damit höherer Bluttraumatisierung einhergehen kann. (101, 119) Die Reynoldszahl wird

anhand des Volumenstroms Q (m^3/s), der Flüssigkeitsdichte ρ ($\frac{kg}{m^3}$), der dynamischen Viskosität μ ($\frac{N}{m^2 s}$) und des Durchmessers D (m) mit folgender Formel bestimmt:

$$Re = \frac{4\rho Q}{\mu\pi D} \quad (4)$$

2. M-Nummer als dimensionsloser Indikator hydraulischer Eigenschaften

Mit der M-Nummer als dimensionslose logarithmische Kennzahl werden geometrische Eigenschaften zusammengefasst, die zur Berechnung hydraulischer Eigenschaften komplexer Katheter oder Kanülen notwendig sind. Der vom Hersteller angegebene Außendurchmesser kann nicht für eine mathematische Berechnung des Druckabfalls verwendet werden, da gerade bei komplex konstruierten Kanülen zusätzliche und nicht näher bezeichnete Eigenschaften wie Länge der Kanüle, mögliche Seitenöffnungen und Anschnitte und die Wanddicke einer Kanüle die mechanischen Eigenschaften deutlich verändern. (26, 73, 82, 100, 122) Empirisch kann der Druckabfall durch den hydraulischen Durchmesser bestimmt werden, der als rechnerische Größe die Berechnung des Druckverlustes in Rohren, Kanälen oder auch Kanülen ermöglicht, wenn diese nicht kreisrund und unsymmetrisch sind. Er ergibt sich aus der Kanülenlänge L (cm), der Viskosität der Flüssigkeit μ ($poise$), der Dichte ρ ($\frac{g}{cm^3}$) des Druckabfalls Δp (dyn/cm^2) und des Volumenstroms Q (ml/s):

$$LD_e^{-4,75} = 7,161 \times 10^{-6} \times \mu^{-0,25} \times p^{-0,75} \times \Delta p \times Q^{-1,75} \quad (5)$$

Durch Logarithmieren erhält man die dimensionslose M-Nummer, die trotz unterschiedlicher Kanülengeometrien einen Vergleich ermöglicht und im amerikanischen Raum zum Vergleich von ECMO-Kanülen verwendet wurde. (73)

$$M = \text{Log}_{10}(LD_e^{-4,75}) \quad (6)$$

3. Euler-Zahl als Indikator für Druckabfall bei Rohrströmungen

Die Euler-Zahl berücksichtigt neben den rein geometrischen Aspekten der M-Nummer zusätzlich den Druckabfall und Energieverlust der Kanüle. Da sie dimensionslos ist, kann sie vor allem an blutfreie Lösungen adaptiert werden. (119, 122) Sie ergibt sich aus dem effektiven bzw. hydraulischen Durchmesser der Kanüle D_e , dem Druckabfall an der

Kanüle ΔP (Pa), der Flüssigkeitsdichte ρ ($\frac{kg}{m^3}$) und dem Volumenstrom Q (m^3/s):

$$Eu = \frac{\pi^2 D_e^4 \Delta P}{16 \rho Q^2} \quad (7)$$

2.1.1 Haupt- und Nebenzielparameter der Strömungssimulation

Hauptzielparameter

1. Druckabfall an der Kanüle

Nebenzielparameter

1. Reynoldszahl als Indikator für Turbulenzentwicklung
2. M-Nummer zur Überprüfung und zum Vergleich hydraulischer Eigenschaften
3. Euler-Zahl zur Bewertung des Druckabfalls und Energieverlustes

2.2 Methodenbeschreibung Stufe 2: Kreislaufsimulation

2.2.1 EMPACs-Kreislaufsimulator

Zur Bewertung des Einflusses beider Kanülen auf die Strömungsverteilung und Ventrikelbelastung wurden diese in einem zweiten Schritt in einem physikalischen Kreislaufsimulator überprüft. Als Kernstück diente ein in-vitro Kreislaufsimulator, der von der EMPACs Studiengruppe der Uniklinik Gießen (Exploration of the Mixing Phenomena during interaction of Internal and External Circulations) zur exakten Charakterisierung flüssigkeitsmechanischer Phänomene während ECLS entwickelt wurde. (47) Der Simulator wurde mittels zweier pneumatisch-pulsatiler parakorporaler 80 ml Kunstventrikel (Excor Adult, BerlinHeart GmbH, Berlin, Deutschland) durch Variation der Treib- und Saugdrücke, der Systolendauer und Frequenz vollständig variabel angetrieben. Zur physiologischen Simulation und anatomischen Äquivalenz der Gefäße wurden lebensgroße Silikonmodelle der Aorta und des Hohlvenensystems (AM00V01, VCH00V01, United Biologics Inc., Santa Ana, USA) verwendet, deren mechanische Materialeigenschaften bezüglich Elastizität und Compliance mit den Eigenschaften menschlicher Aorten und Hohlvenen vergleichbar waren. Zur individuellen Kanülierung wurden austauschbare Gefäßzwischenstücke in die Gefäßmodelle eingebaut, die beliebig verschiedene Kanülierungstechniken und -variationen ermöglichten. Der Simulator bestand aus einem wasserdichten PVC-Gehäuse (Volumen 180 l; 100 x 60 x 30 cm), das vollständig mit Flüssigkeit befüllbar war und die komplett

lebensgroßen Silikongefäßmodelle auf einer eingelegten Plexiglasplatte aufnahm. Die Wasserfüllung war hierbei nötig, um für Ultraschalluntersuchungen an den Silikongefäßen gute akustische Übertragungseigenschaften zu ermöglichen. Die linken und rechten passiven Silikonventrikel der Silikongefäßmodelle wurden jeweils durch die in Reihe geschalteten pneumatischen Kunstventrikel angetrieben und so wurde ein pulsatile Fluss erzeugt. Zur Vermeidung einer aortalen Regurgitation war der Aortenannulus der Silikonaorta mit einer 31 mm trikuspiden Aortenklappe aus Silikon versehen. Die Anschlüsse der lebensgroßen venösen und arteriellen Silikongefäße zu den Acrylglas-Kapazitätsgefäßen erfolgt über wasserdichte Schlauchdurchführungen an den Stirnwänden des Gehäuses und ermöglicht so die Konnektion des in dem Gehäuse liegenden Gefäßbaums mit außenliegenden Kapazitätsgefäßen und dem Kunstherzantrieb (MEDOS AG, Stolberg, Deutschland). Die Acrylglasgefäße mit einer variablen Flüssigkeits- bzw. Luftmenge simulierten die periphere Mikrozirkulation und die Pulmonalstrombahn und verbanden so das arterielle und venöse Gefäßsystem. Gefäßwiderstände wurden durch regulierbare Hoffman-Laborklemmen in den einzelnen arteriellen Gefäßgebieten eingestellt. Die Füllung der Gefäßmodelle fand mit einer für Ultraschalluntersuchungen validierten Blutäquivalentlösung mit einer Viskosität von $4,1 \pm 0,1 \text{ mPa s}$ statt (Tab. 2). (47, 86)

Tabelle 2: Zusammensetzung der Blutäquivalentlösung des Kreislaufsimulators

Bestandteil	Gew.-%
Polyamidpartikel 5 µm (Orgasol, Arkema, Frankreich)	1,82
Wasser	85,41
Glycerol 98 % (Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland)	1,82
Dextran D4876 (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Deutschland)	3,42
Surfactant Synperonic N (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Deutschland)	0,90

In diesem kompletten Simulationssystem konnte so ein Kreislauf erzeugt werden, der durch die Variation der Gefäßfüllung, des Gefäßwiderstandes, der Elastizität der Kapillargefäße und der stufenlosen Antriebsdrücke des Kunstherzsystems alle Stufen des gesunden und akut erkrankten Kreislaufs simulieren konnte (Abb. 4).

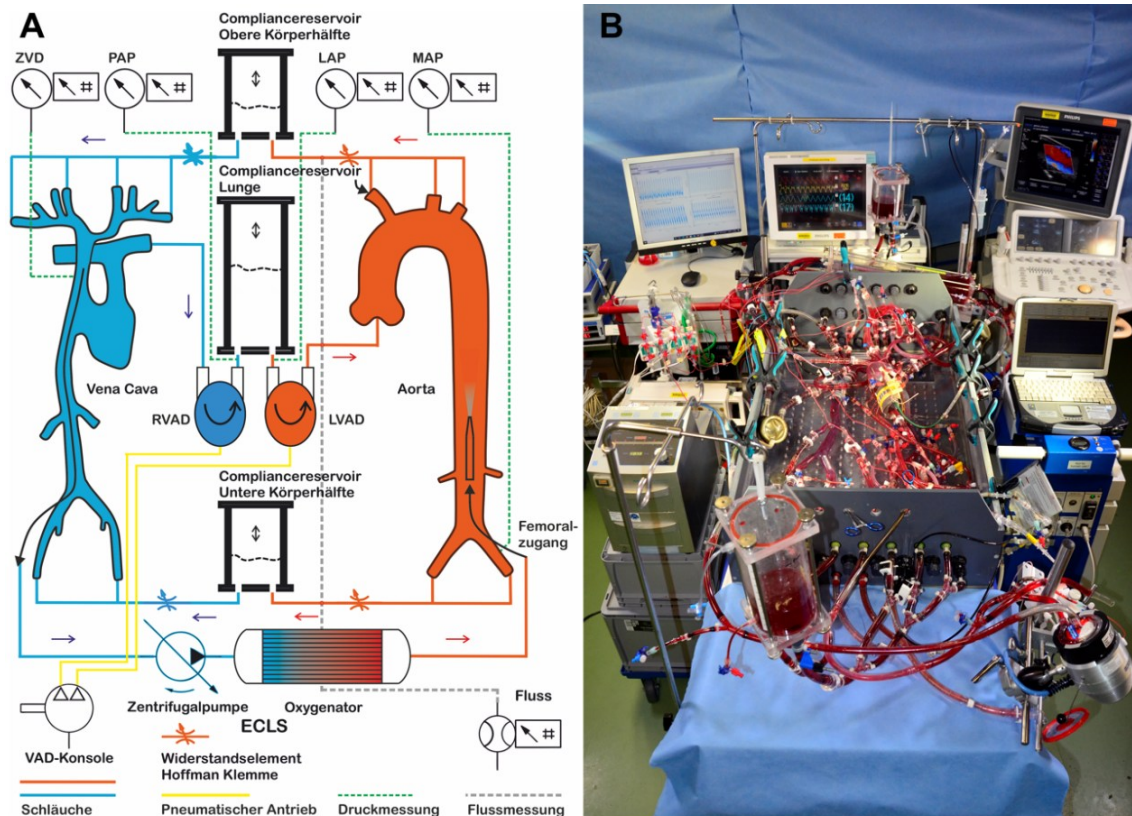


Abb. 4 Schematische Zeichnung (A) und technische Umsetzung (B) des Kreislaufsimulators. Abkürzungen: MAP - arterieller Druck; ZVD - zentralvenöser Druck; PAP - pulmonalerarterieller Druck; LAP - linksatrialer Druck; ECLS - Extracorporeal life support; LVAD - linksventrikuläres Assist-Device; RVAD - rechtsventrikuläres Assist-Device. (Quelle: Eigendarstellung)

Nach Konstruktion des Simulators wurden in einem ersten Schritt die Parameter der Kunstventrikel (Schlagvolumen, Herzfrequenz, Diastolen-/Systolen-Ratio, Herzzeitvolumen), die peripheren Gefäßwiderstände und Flüssigkeits- und Luftmengen in den Kapazitätsgefäßen so adjustiert, dass sich eine Kreislaufsimulation mit global physiologischen Parametern ergab und dass gleichzeitig die anteiligen Volumenströme in den einzelnen Gefäßabgängen physiologisch verteilt waren. Weiterhin wurden die Volumenströme in den einzelnen Gefäßabgängen über Adjustierung der jeweiligen Gefäßwiderstände so reguliert, dass die Verteilung des HZV in den einzelnen Endorganstromgebieten physiologischen Verhältnissen entsprach. Als physiologisches HZV wurde ein Bereich von 4,5 – 5,0 l/min definiert, die Flüsse wurden mit Transit-Time Ultraschallschlauchsonden gemessen (Transonic HXL; Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA), die Drücke mit klinischen Dehnungsmessstreifen-Druckaufnehmern (Combitrans; Braun, Melsungen, Deutschland), aufgezeichnet wurden die Drücke kontinuierlich mit einem klinischen Patientenmonitor (Intellivue MP 70, Philipps, Hamburg, Deutschland). Folgende Drücke wurden gemessen: (1) arterieller Druck

(MAP), (2) zentraler Venendruck (ZVD), (3) pulmonalarterieller Druck (PAP), (4) linksatrialer Druck (LAP).

So konnten nicht nur ein physiologischer Kreislauf simuliert, sondern auch die Kreislaufsituation des kardiogenen Schocks zeitlich unabhängig von der biologischen Erholung über einen längeren Zeitraum stabil und reproduzierbar abgebildet werden. Die Ergebnisse der Entwicklung, Konstruktion und Validierung wurden 2019 publiziert. (47) In einem weiteren Schritt wurden verschiedene ECLS-Kanülierungstechniken hinsichtlich ihrer flüssigkeitsmechanischen Interaktion mit dem Eigenkreislauf untersucht. Mit dieser ersten systematischen Untersuchung konnte die Lokalisation der bereits mit bildgebenden Verfahren beschriebenen Wasserscheidenphänomene im Modell nachvollzogen und zusätzlich Zonen mit geringer Blutflussgeschwindigkeit in der deszendierenden Aorta festgestellt werden. (46) Eine Übertragung der Modellergebnisse konnte später durch deckungsgleiche klinische Ergebnisse indirekt bestätigt werden. (45)

Zur Bewertung der Strömungsverteilung in der Aorta wurden vor Beginn der jeweiligen Messung die beiden verschieden langen arteriellen 21 F-Kanülen (18 cm HLS-Kanüle; Getinge, Rastatt, Deutschland bzw. 55 cm Biomedicus Life Support, Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) über ein hämostatisches Ventil in der Arteria femoralis im Kreislaufsimulator platziert (Abb. 5).



Abb. 5 Platzierung des großlumigen hämostatischen Ventils an der A. femoralis zur Aufnahme und Positionierung der arteriellen Kanüle. (Quelle: Eigendarstellung)

Während die 18 cm Standardkanüle fest oberhalb der Aortenbifurkation in der Beckenetape positioniert wurde, wurde die Einföhrlänge der 55 cm Kanüle variiert und die Kanüle jeweils an drei verschiedenen Stellen der Aorta descendens positioniert (Abb. 6).

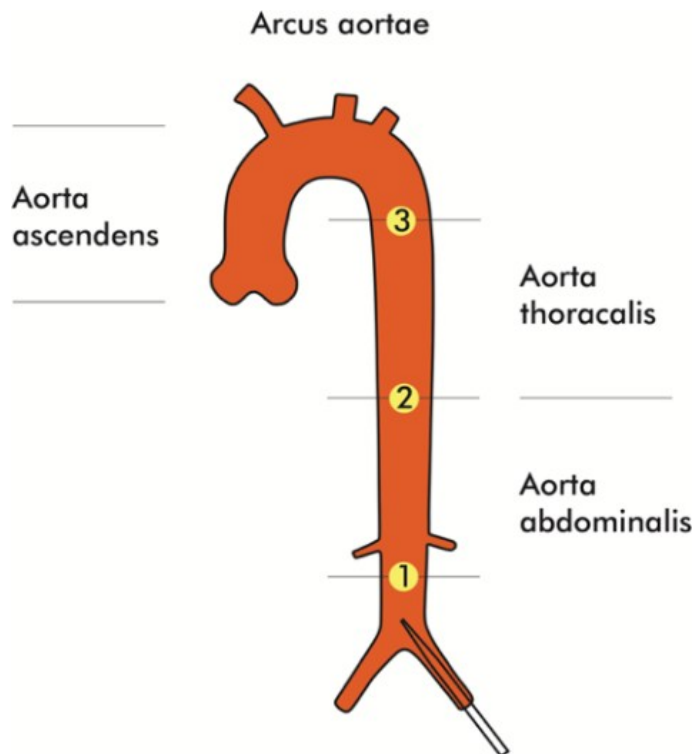


Abb. 6 Schematische Darstellung der drei Positionen der 55 cm Kanüle in der Aorta. (Quelle: Eigendarstellung)

Zur Darstellung verschiedener Stadien des Kreislaufversagens wurden die Parameter der parakorporalen Ventrikel des Simulators so angepasst, dass nach Einstellung von Druck, Systolendauer und Frequenz sowie der peripheren Gefäßwiderstände ein reduziertes HZV, ein geringerer arterieller Mitteldruck sowie eine geringere arterielle Pulsamplitude resultierte. Zur Komplettierung wurde in einem zweiten Schritt das Gesamt-HZV durch die korrespondierenden Werte des ECLS-Systems bezüglich Fluss und Flussverhältnis (HZV/ECLS) ergänzt. Die Summe vier verschiedener Kreislaufstadien des akuten Herz-Kreislauf-Versagens mit gleichzeitiger extrakorporaler femorofemorale Kreislaufunterstützung ergab in allen Stadien ein summiertes Herzzeitvolumen von 5 l/min. (46, 47) Die Messungen wurden so durchgeführt, dass nach jeweiliger Kanülierung, Kanülenpositionierung und Adjustierung des Kreislaufstatus die Haupt- und Nebenzielparameter mit den jeweiligen Messverfahren bestimmt wurden, nach Ende wurde die Kanülenlage der langen Kanüle neu positioniert und die Parameter erneut bestimmt. Nach Komplettierung wurde die Simulation auf die nächste Stufe des Kreislaufversagens eingestellt und die Parameter erneut gemessen.

2.2.2 Messmethoden Kreislaufs simulation

Im Einzelnen wurden für alle vier Kreislaufstadien, zwei Kanülenarten und drei Kanülenpositionen der langen Kanüle die folgenden sechs Messungen durchgeführt:

1. Messung der prozentualen Flussanteile ECLS/Eigenkreislauf in den supraaortalen Ästen mittels Ultraschalldilution mit Transit-Time Ultraschall-Schlauchsonden (ELSA-System, Transonic, Ithaca, USA).

Dazu wurde die erste Sonde für alle Messungen im arteriellen Zustrom des ECLS-Systems platziert, so dass der zuführende ECLS-Gesamtvolumenstrom gemessen werden konnte. Durch Platzierung einer zweiten Sonde im jeweiligen Abstromgebiet und Verrechnung beider Dilutionskurven konnte der Anteil des ECLS-Volumenstroms im Abstromgebiet prozentual bestimmt werden. (10) Dazu wurde im venösen Teil des extrakorporalen Systems 10 ml NaCl-Lösung 0,9 % injiziert, die durch die geringere Viskosität gegenüber dem blutanalogen Fluid eine Viskositäts- und Geschwindigkeitsänderung im arteriellen Zustrom und im Abstromgebiet auslöste. Analog zur flussabhängigen Verdünnungskurve der Thermodilution wurden nach Injektion des Flüssigkeitsbolus die Kurvenverläufe der Passage beider Kompartimente aufgezeichnet und gegeneinander verrechnet. Der Kurvenflächenquotient Abstrom/Zustrom entsprach dem Abstromanteil in % (Abb. 5). Da bei der kurzen Kanüle keine Positionsänderung vorgenommen wurde, fanden die Abstrommessungen nur mit der langen Kanüle statt (Abb. 7).

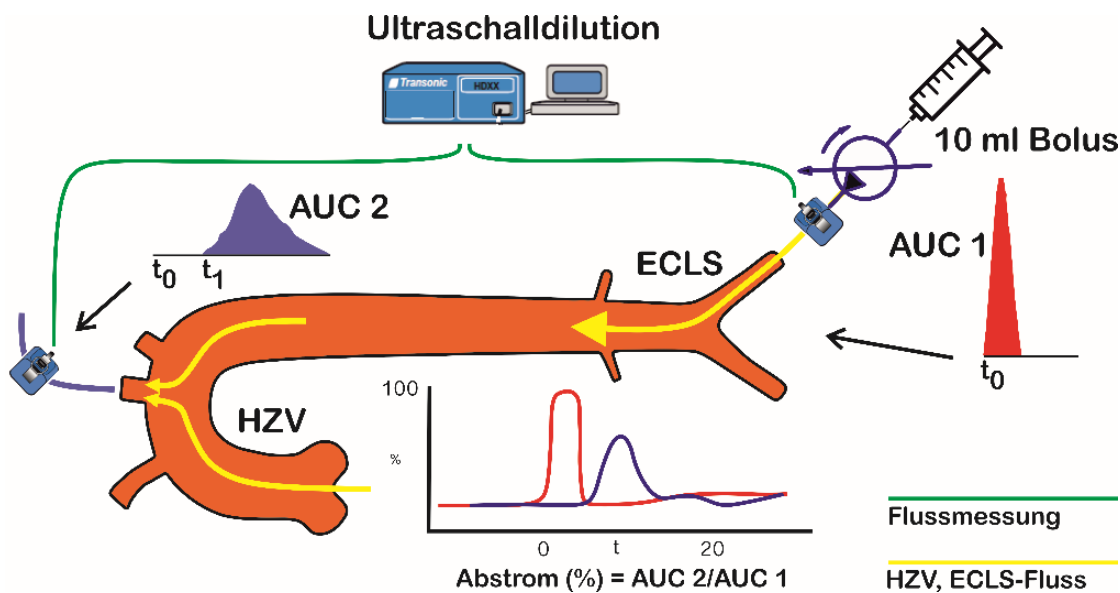


Abb. 7 Schematische Darstellung der Abstrommessung. (Quelle: Eigendarstellung)

2. Druckmessung mittels Standarddruckaufnehmer:

- linksatrial (Messpunkt Verbindung pulmonalvenös zum LVAD-Eingang)
- Koronarsystem, supraaortale und viszerale Äste

3. Messung der Druck-Volumen-Schleifen nach Platzierung eines Konduktanzkatheters im linken Silikonventrikel (INCA Konduktanz-System; CDLeycom, Hengelo, Holland). Über einen zusätzlichen Zugangsport der linken Ventrikelspitze wurde eine 5,4 F Biopsiezange (Cardio-Fasszange, Maslanka, Tuttlingen, Deutschland) transvalvulär über ein hämostatisches Ventil an der rechten Arteria subclavia ausgeleitet und der Konduktanzkatheter mittels der über den Ventrikelport zurückgezogenen Biopsiezange unter Sicht im linken Ventrikel platziert. Das Kathetersystem ermöglichte durch die simultane Messung von Druck und Volumen die Bestimmung des linksventrikulären Arbeitsdiagramms, wobei dieses als Druck-Volumen-Kurve beschrieben wurde. Sowohl die Pumpfunktion an sich als auch die Füllungsdrücke und Auswirkungen der Nachlast konnten somit bewertet werden. Das System misst durch insgesamt zwölf äquidistant angeordnete Elektroden die einzelnen Segmentvolumina, für die segmental jeweils eine vereinfachte zylindrische Geometrie angenommen wird. Eine segmentale Einteilung ermöglicht eine realistischere Darstellung der nichtsymmetrischen longitudinalen Ventrikelgeometrie. Durch ein elektrisches Feld zwischen Katheteranfang und -ende wird jeweils zwischen zwei aufeinanderfolgenden Segmenten der Spannungsabfall gemessen. Dieser ist umgekehrt proportional zu (1) der segmentalen Querschnittsfläche, (2) dem Elektrodenabstand und (3) der Leitfähigkeit (Konduktanz) des Blutes. (13) Da die Leitfähigkeit proportional linear zum zunehmenden Blutvolumen ansteigt, kann die zeitabhängige Leitfähigkeitsänderung und damit das Ventrikelvolumen bestimmt werden. Durch die zusätzliche Leitfähigkeit des myokardialen Blutvolumens außerhalb des Ventrikelcavums muss das Ventrikelvolumen allerdings durch einen Korrekturfaktor berechnet werden, der einen gerätespezifischen Volumenkalibrationsfaktor, den Widerstand des Blutes, den Elektrodenabstand, die Gesamtleitfähigkeit und die Leitfähigkeit des umgebenden Gewebes umfasst. In-vivo wird das System durch Injektion einer hyperosmolaren Kochsalzlösung kalibriert, da dadurch nur die dynamische Leitfähigkeit des Blutes, nicht aber die statische Leitfähigkeit des umgebenden Gewebes verändert wird. Da die Silikonventrikel des EMPACs-Simulators kein leitfähiges Gewebe enthalten, fand die Kalibration des INCA-Systems bei dieser in-vitro Simulation über die Ultraschall-Transit-Time Messung des Volumenstroms und des daraus berechneten Schlagvolumens des linken parakorporalen Kunstventrikels statt. Nach Einstellung des Kreislaufstadiums, Positionierung der jeweiligen Kanülen in der Aorta und Kalibration des Konduktanzkatheters wurden die Druck-Volumen-Schleifen jeweils für 30 Sekunden aufgezeichnet.

4. Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) mittels Linearultraschallkopf (L 12-5, Philipps, Hamburg, Deutschland) und Ultraschallsystem (iE33, Philips, Hamburg, Deutschland) in vier Segmenten der Aorta (Abb. 8). Dabei wurden die mittlere Geschwindigkeit (time averaged mean velocity – TAMV), systolische Spitzengeschwindigkeit (peak systolic velocity – PSV) enddiastolische Geschwindigkeit/enddiastolic velocity – EDV) und der Volumenstroms und Pulsatilitätsindex bestimmt.

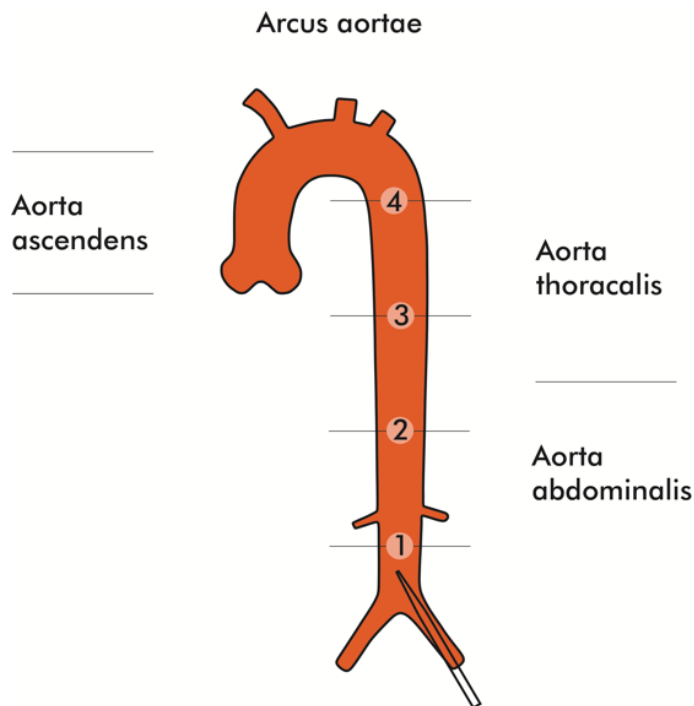


Abb. 8 Schematische Darstellung der vier Messsegmente für die FKDS in der Aorta.(1) Aortenbifurkation, (2) abdominal, (3) thorakal, (4) Aortenisthmusregion (Quelle: Eigendarstellung)

5. Flussmessung der Volumenströme im Koronarsystem, den supraaortalen und viszeralen Ästen mittels Ultraschall-Transit-Time Flussmesssystem HT110 (Transonic, Ithaca, USA).

6. Messung eines Pulsatilitätsindex mittels zwei Ultraschall-Transit-Time Schlauchsonden (ELSA-System, Transonic, Ithaca, USA).

Dazu wurden zwei Sonden im venösen bzw. arteriellen Schenkel des extrakorporalen Systems platziert. Über die Pulsatilität des nativen Kreislaufs, eine Analyse der Wellenform, die daraus abgeleitete Impedanz und das Verhältnis zwischen gemitteltem Druck und Pulsamplitude konnte der prozentuale Anteil des nativen Kreislaufs als Pulsatilitätsindex ausgedrückt werden. Über den Pulsatilitätsindex konnte die linksventrikuläre Erholung geschätzt werden.

Abbildung 9 zeigt nochmals schematisch die Summe aller durchgeführten Messungen der Kreislaufsimulation.

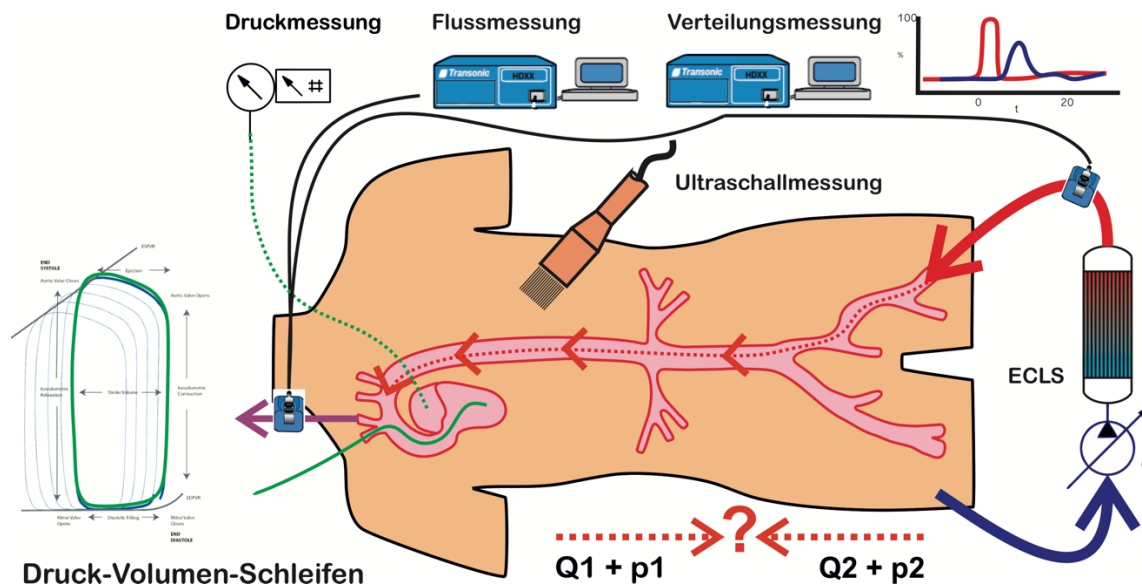


Abb. 9 Schematische Darstellung aller Messverfahren. (Quelle: Eigendarstellung)

2.2.3 Haupt- und Nebenzielparameter

Hauptzielparameter

1. Verteilungskoeffizient zwischen ECLS und Eigenkreislauf in den supraortalen Ästen
2. Linksatrialer Druck
3. Linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Druck- und Volumenverhältnisse

Nebenzielparameter

1. Blutflussgeschwindigkeiten im arteriellen Gefäßbaum
2. Volumenströme in den Endstromgebieten (Koronarien, Carotiden, Nierenarterien)
3. Pulsatilitätskoeffizient

2.3 Stichprobenumfang

Da es sich hier um eine in-vitro Studie mit fehlender biologischer Variabilität handelte und die Stabilität des Kreislaufsimulators über mehrere Stunden überprüft und publiziert wurde (47), standen hier Messunsicherheiten im Vordergrund. Die Messunsicherheit u

wird im Rahmen von Messverfahren anstatt der Standardabweichung s verwendet und auch Standardunsicherheit genannt. (29) Bei Messwiederholungen von $n < 50$ muss die Standardunsicherheit u mit dem Erweiterungsfaktor k multipliziert werden. Es ergibt sich somit die erweiterte Unsicherheit

$$U = k \times u \quad (8)$$

Bei einem 68 % Vertrauensbereich mit fünf bzw. sechs Messwiederholungen erhöht sich die Messunsicherheit um den Korrekturfaktor 1,14 bzw. 1,11. Bei einem 90 % Vertrauensbereich erhöhen sich die Werte auf 2,13 bzw. 2,02, die aber auch bei Wiederholungen von $n = 50$ nicht unter 1,68 gehen. Bezüglich des Messaufwandes und der angestrebten Genauigkeit der verwendeten Messsysteme wurden für diese Untersuchung fünf Messwiederholungen festgelegt.

2.4 Statistik

Da keine bestimmte Wahrscheinlichkeitsverteilung der einzelnen Datenreihen erwartet wurde, wurden die Auswirkungen des ECLS-Flusses auf die Flussverteilung in der Aorta, den linksatrialen Druck und die linksventrikulären Volumen- und Druckverhältnisse für eine explorative Analyse verwendet. Die Hauptzielparameter der Kreislaufsimulation wurden mittels t-test für verbundene Stichproben auf statistische Auffälligkeiten mittels MedCalc 22.006 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgien) untersucht. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch auffällig definiert. Die Druck-Volumen-Schleifen des INCA-Systems wurden mit LabChart Pro 8.1 (ADInstruments, Ltd, Oxford, England) aufbereitet. Alle Daten wurden mit einer deskriptiven Statistik auf Häufigkeit, Lage und Verteilung mittels OriginPro 2023 (ADDITIVE GmbH, Friedrichsdorf, Deutschland) untersucht und mit Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Messungen Stufe 1 - Strömungssimulation

Druckabfall an der Kanüle

Die kurze 25 cm arterielle Standard-ECLS-Kanüle zeigte mit steigendem Fluss einen exponentiell zunehmenden Druckabfall. Mit Wasser als Blutersatz war der Druckabfall gegenüber den Fluiden mit höherer Viskosität um 20 – 30 mmHg niedriger. Die höher

viskösen Blutersatzfluide führten zu einem fast gleichen Druckabfall im gesamten Flussbereich. Bei einem klinisch üblichen Fluss von 4,5 l/min ergab sich mit dem nichtnewtonschen Fluid ein Druckabfall von ca. 50 mmHg. Die längere 55 cm ECLS-Kanüle führte im gesamten Flussbereich ebenfalls zu einem exponentiell steigenden Druckabfall, der sich abhängig von dem Fluid (höher visköse Fluide bzw. Wasser) bei Flüssen bis zu 1,5 l/min (höher visköse Fluide) bzw. 2,5 l/min kaum von der kurzen Kanüle unterschied. Mit höheren Flüssen ab 2,5 l/min lag der Druckabfall bei allen Fluiden höher, der höchste Druckabfall trat bei den höher viskösen Fluiden auf. Gegenüber Wasser war der Druckabfall gerade bei hohen Flüssen von 7 l/min um ca. 80 mmHg höher. Bei einem Fluss von 4,5 l/min lag der Druckabfall bei dem nichtnewtonschen Fluid bei ca. 150 mmHg und war damit gegenüber der kurzen Kanüle ca. 100 mmHg höher (Abb. 10).

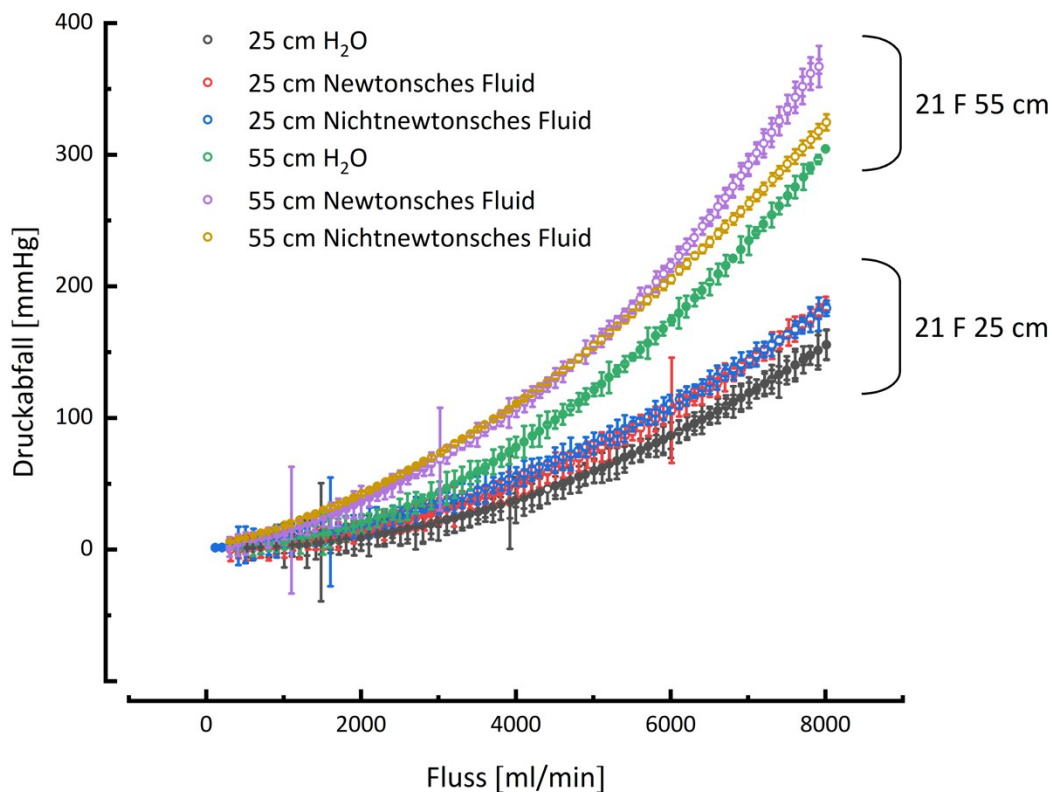


Abb. 10 Druckabfall der 25 und 55 cm Kanülen unter drei verschiedenen Blutersatzfluiden.

M-Zahl zur Überprüfung und zum Vergleich hydraulisch-geometrischer Eigenschaften

Sowohl die kurze als auch die lange Kanüle zeigten ab einem Druckabfall von ca. 80 mmHg einen asymptotischen Verlauf, wobei die längere Kanüle bei gleichem Fluss deutlich höhere Druckabfälle gegenüber der kurzen Kanüle zeigte. Bei der kurzen Kanüle lag die dimensionslose M-Zahl zwischen 2,4 und 2,65; bei höher viskösen

Fluiden führten gegenüber Wasser zu höheren M-Zahlen. Ein nichtnewtonsches Fluid führte zu einer M-Zahl von 2,55. Die lange 55 cm Kanüle wies insgesamt höhere M-Zahlen auf, wobei diese mit Wasser höhere Werte annahmen als mit höher viskosen Fluiden und insgesamt zwischen 2,85 und 3,0 lagen. Ein nichtnewtonsches Fluid führte hier zu einer M-Zahl von 2,85 (Abb. 11).

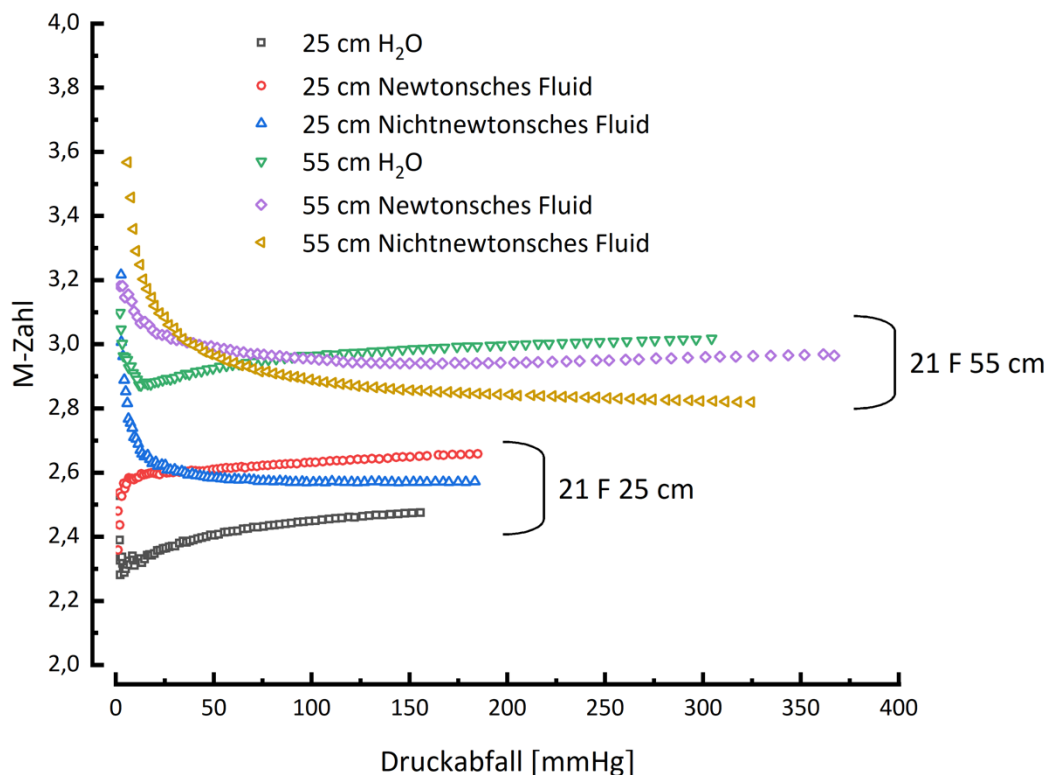


Abb. 11 M-Zahl der 25 und 55 cm Kanülen in Abhängigkeit vom Druckabfall.

Reynolds- und Euler-Zahl zur Bewertung der Turbulenzentwicklung und des Druckabfalls

Das nichtnewtonsche Fluid führte mit abnehmender Euler-Zahl und damit indirekt abnehmenden Reibungsverlusten innerhalb der Kanüle zu zunehmenden Reynoldszahlen, die aber bei beiden Kanülen mit einer maximalen Reynoldszahl von ca. 1000 deutlich unterhalb einer turbulenten Strömung mit Reynoldszahlen > 2000 – 4000 lag. Die Reibungsverluste der langen Kanüle waren bei allen Reynoldszahlen gegenüber der kurzen Kanüle deutlich höher. Mit dem nichtnewtonschen Fluid und laminar bleibender Strömung waren die Reibungsverluste linear von der Reynoldszahl und damit von der Strömungsgeschwindigkeit abhängig. Sowohl mit Wasser als auch mit einem newtonschen Fluid nahmen die Reynoldszahlen mit abnehmenden Reibungsverlusten ebenfalls ab; bei Wasser wurde mit

Reynoldszahlen von maximal 2000 – 3000 der Übergangsbereich zur turbulenten Strömung erreicht. Das newtonsche Fluid führte zu deutlich höherer Turbulenzentwicklung, hier wurden Werte von 3000 – 10000 erreicht. Mit höheren Reynoldszahlen und damit höherer Geschwindigkeit waren die Reibungsverluste nicht mehr von diesen abhängig, zeigten einen asymptotischen Verlauf und wurden primär durch die mechanischen Eigenschaften bestimmt. Mit dem nichtnewtonschen Fluid entstanden bei beiden Kanülen im gesamten Fluss- und Geschwindigkeitsbereich keine turbulenten Strömungen, die Reibungsverluste wurden mit der 55 cm Kanüle gegenüber der 25 cm Standardkanüle verdoppelt (Abb. 12).

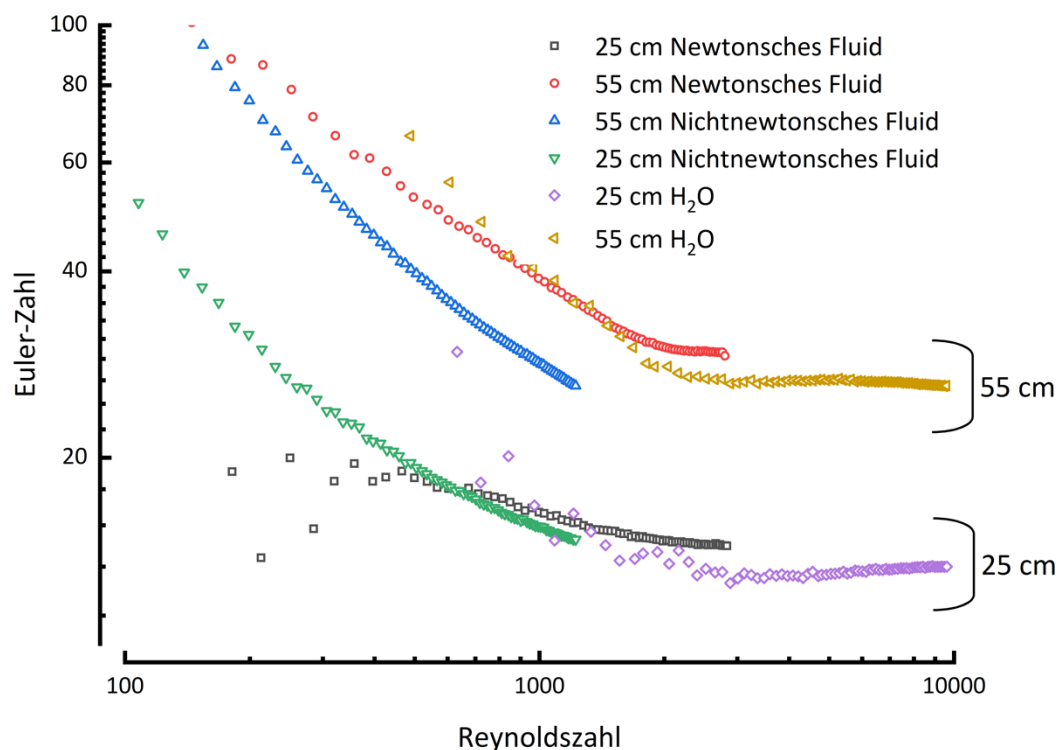


Abb. 12 Zusammenhang zwischen Reynoldszahl und Euler-Zahl der 25 und 55 cm Kanülen.

3.2 Messungen Stufe 2 - Kreislaufsimulation

Durch die Variation der Betriebsparameter des rechten und linken pneumatischen Antriebsventrikels war die Hämodynamik beginnend mit dem kardiogenen Schock niedrig, so dass niedrige Druckwerte, Druckamplituden, Teilflüsse und Herzzeitvolumina entstanden, die mit zunehmender Erholung jeweils zunahm. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Hämodynamik musste bei geringer Leistung des Eigenkreislaufs im kardiogenen Schock das Gesamt-HZV von 5 l/min durch einen hohen ECLS-Fluss von ca. 4 l/min komplettiert werden. Dies wurde beginnend bei einem Eigenkreislauf/ECLS

Flussverhältnis von 1:4 bis zu 3:1 mit einem ECLS-Restfluss von ca. 1000 ml/min in der Entwöhnung reduziert. Der arterielle Mitteldruck konnte in allen Szenarien im Bereich von 50 - 80 mmHg konstant gehalten werden. Bei hohen ECLS-Flussraten entstanden durch die Wegnahme der venösen Vorlast niedrige zentralvenöse Drücke, die mit abnehmendem ECLS-Fluss zunahmen. Im Gegensatz zu erniedrigten zentralvenösen Drücken entstanden bei hohen ECLS-Flüssen hohe linksatriale Drücke, die mit abnehmendem ECLS-Fluss abnahmen (Tab. 3).

Tabelle 3 Hämodynamische Parameter der vier Stadien des Kreislaufversagens in Kombination mit ECLS.

Parameter	Häodynamik natives Kreislaufsystem ohne ECLS					ECLS		Häodynamik Kreislauf + ECLS			
	Druck	Druck	Fluss	Fluss	Gesamt-HZV	Fluss	Flussverhältnis	Druck	Druck	Druck	Druck
Szenario	MAP	ZVD	Oberer Körper	Unterer Körper	Körper	ECLS	HZV/ECLS	MAP	PAP	ZVD	LAP
	(mmHg)	(mmHg)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)	(ml/min)		(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
Kardiogener Schock	31 (27 – 33)	9 (6 – 11)	200	860	1060	4000	1:4	40 – 60	0 – 5	-10 – 20	20 – 30
Erholung 1	48 (43 – 51)	6 (4 – 7)	1500	520	2020	3000	2:3	50 – 70	5 – 15	-5 – 15	15 – 20
Erholung 2	61 (58 – 67)	4 (2 – 6)	2150	850	3000	2000	3:2	60 – 70	10 – 30	0 – 5	10 – 15
Entwöhnung	87 (71 – 92)	2 (0 – 3)	840	2400	3240	1000	3:1	60 – 90	20 – 50	5 – 10	10 – 15

Verteilungskoeffizient zwischen ECLS und Eigenkreislauf in den supraaortalen Ästen

Im kardiogenen Schock nahm der Anteil des extrakorporalen Kreislaufs in den supraaortalen Ästen mit zunehmender Kanüllennähe zu diesen insgesamt zu. Während eine Verschiebung von der iliacalen in die abdominelle Position nicht zu Veränderungen führte, entstand bei einer Kanülenposition im Isthmusbereich eine Zunahme des ECLS-Anteils von jeweils ca. 5 % in der A. subclavia sinistra und in der A. carotis communis dextra. Der Flussanteil in der A. carotis communis sinistra zeigte dagegen bei Kanülenposition 3 eine geringe Flussabnahme gegenüber der abdominellen Position. Insgesamt hatte der Abstand der Kanüle zu den einzelnen supraaortalen Äste einen deutlichen Einfluss auf den extrakorporalen Flussanteil: Während die A. carotis communis dextra einen Flussanteil von ca. 40 – 50 % aufwies, nahm dieser mit abnehmendem Abstand zur Kanüle zu und erreichte bei der A. carotis communis sinistra und der A. subclavia sinistra 55 – 70 %. In der ersten Erholung hatte eine Änderung der

Kanülenposition in den Aa. carotides communes dextra und sinistra keinen bzw. nur noch einen minimalen Einfluss auf den extrakorporalen Flussanteil. Die A. carotis communis dextra wurde bei allen Kanülenpositionen komplett durch den Eigenkreislauf versorgt; nur durch die Positionierung der Kanüle im Isthmusbereich erhielt die A. carotis sinistra noch 10 % des gesamten Blutflusses durch das extrakorporale System. Die Versorgung der A. subclavia sinistra änderte sich bei den abdominellen Positionen nicht, sie wurde bei beiden Positionen komplett durch den Eigenkreislauf versorgt. Die Positionierung der Kanüle im Isthmusbereich führte dann aber zu einem ECLS-Anteil von 50 % der gesamten Versorgung. Sowohl in der zweiten Erholung als auch in der späteren Entwöhnung hatte die Kanülenposition keinen Einfluss auf die Versorgung der supraaortalen Äste, bei allen Positionen wurden die Äste komplett durch den Eigenkreislauf versorgt (Abb. 13).

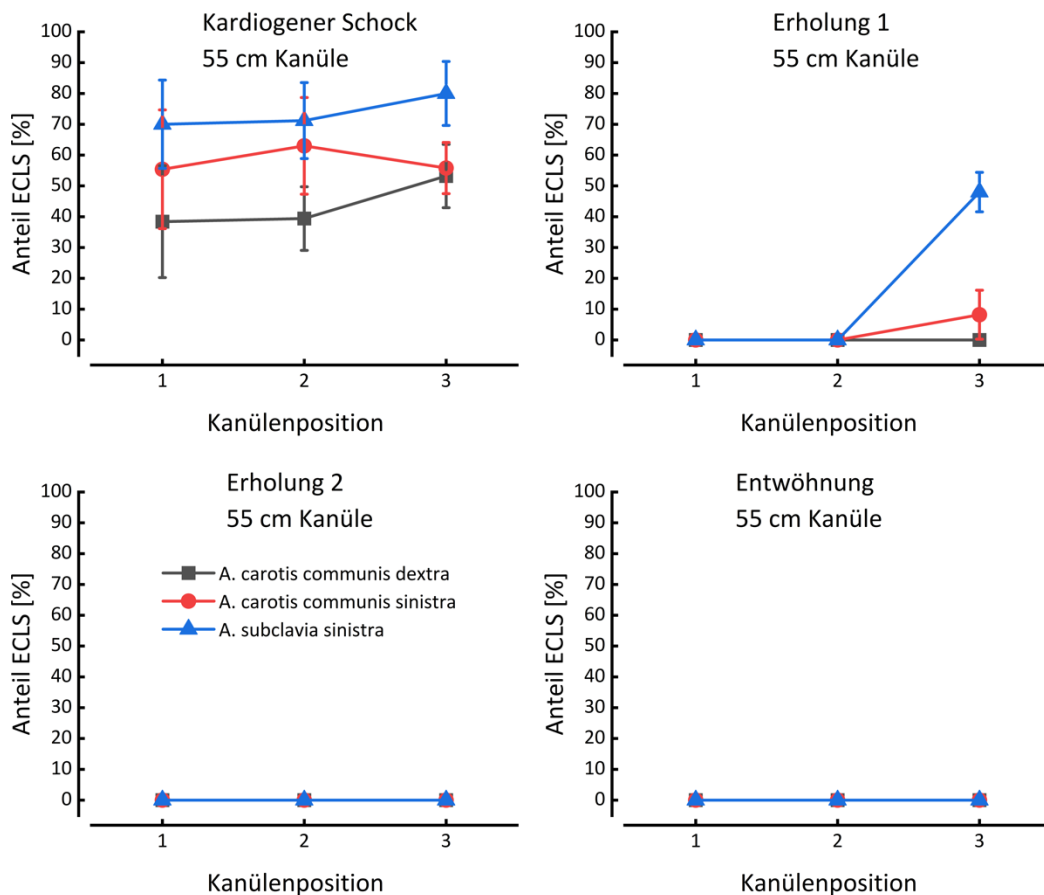


Abb. 13 ECLS-Anteil der supraaortalen Äste in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Linksatrialer Druck

Der linksatriale Druck war insgesamt deutlich von dem Anteil des extrakorporalen Flusses am Gesamt-HZV abhängig. Mit zunehmender Erholung und abnehmendem

extrakorporalen Flussanteil nahm der linksatriale Druck deutlich ab. Im kardiogenen Schock mit einem extrakorporalen Flussanteil von 80 % traten hohe linksatriale Drücke von 24 – 26 mmHg auf, die sich auch während der ersten Erholung mit einem geringeren ECLS-Flussanteil von 60 % nur minimal unterschieden. Sowohl in der zweiten Erholung als auch in der Entwöhnung mit einem Flussanteil von 40 % bzw. 20 % lagen die linksatrialen Drücke bei 14 – 16 bzw. 20 – 22 mmHg. Zusätzlich beeinflusste die Kanülenposition die linksatrialen Druckverhältnisse: Mit abnehmendem Abstand der arteriellen Kanüle zum linken Vorhof nahm der linksatriale Druck im kardiogenen Schock und in beiden Erholungsphasen zu. Die Positionierung im Isthmusbereich war gegenüber einer iliacalen Position statistisch auffällig um 3 – 4 mmHg höher, ausschließlich in der Entwöhnung wurde der linksatriale Druck nicht von der Kanülenposition beeinflusst. Eine mathematische Extrapolation der Kanülenposition im Aortenbogen würde im kardiogenen Schock zu einem linksatrialen Druck von ca. 28 mmHg führen (Abb. 14).

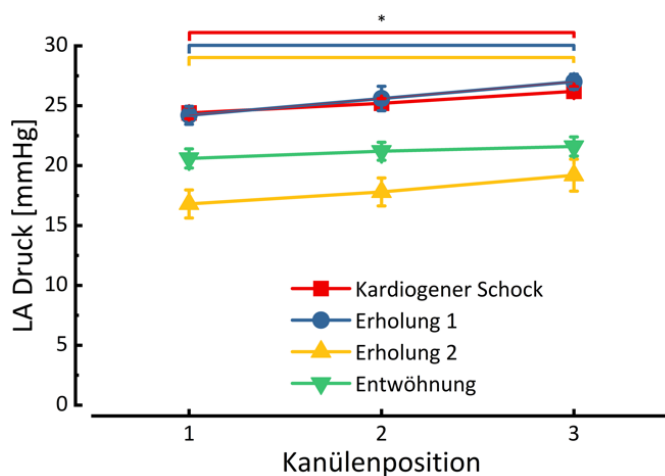


Abb. 14 Linksatriale Drücke in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien.

Linksventrikuläre Druck- und Volumenverhältnisse

Im Allgemeinen waren die aortalen Druck- und Volumenverhältnisse des passiven Silikonventrikels teilweise sowohl vom Kreislaufszenerario als auch von der Kanülenposition abhängig. Mit zunehmender Erholung und abnehmendem extrakorporalen Flussanteil nahmen sowohl die Druckanstiegsgeschwindigkeit als auch die Druck-Volumenarbeit zu. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit lag im kardiogenen Schock und in der ersten Erholung bei 150 – 200 mmHg/s, in der späten Erholung und Entwöhnung verdoppelte sie sich auf ca. 300 – 400 mmHg/s. Eine statistisch auffällige Abhängigkeit von der Kanülenposition bestand nur im kardiogenen Schock. Eine

proximale Kanülenposition führte zu einer ca. 6,5 % niedrigeren aber statistisch auffälligen Druckanstiegsgeschwindigkeit (iliacal 197 mmHg/s vs. thorakal 184 mmHg/s). Während der späten Erholung und Entwöhnung führte eine proximale Kanülenposition zu einer geringen, aber statistisch nicht auffälligen Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Die Druck-Volumenarbeit nahm ebenfalls mit abnehmendem extrakorporalen Flussanteil und zunehmender Erholung zu. Eine proximale Kanülenposition führte im kardiogenen Schock und in der ersten Erholung zu einer 10 – 20 % geringeren, aber statistisch nicht auffälligen Abnahme der Druck-Volumenarbeit. Während der Entwöhnung war eine proximale Kanülenposition mit einer ca. 12 % höheren Druck-Volumenarbeit verbunden (Abb. 15).

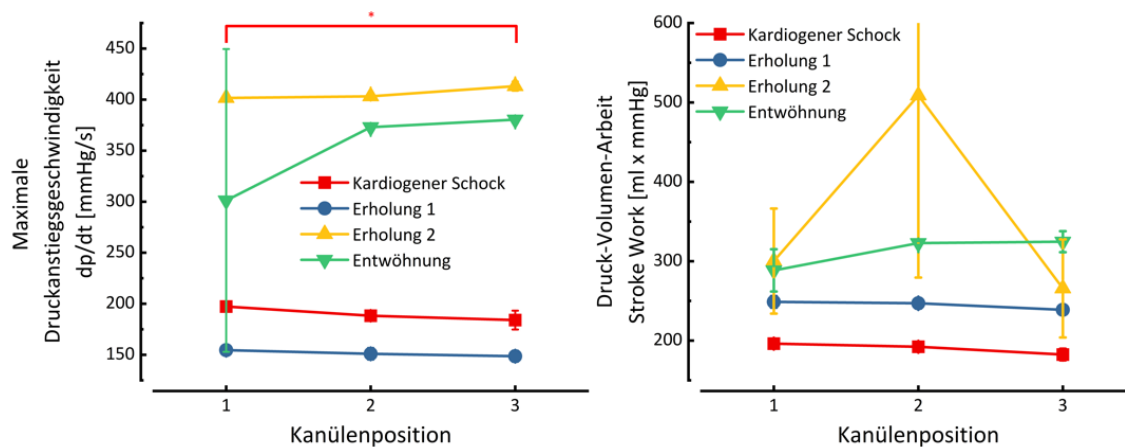


Abb. 15 Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck-Volumenarbeit in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien.

Die enddiastolischen Drücke und Volumina nahmen mit zunehmendem Anteil des Eigenkreislaufs ab, während im Schock und den Erholungsphasen Drücke um 60 – 65 mmHg vorlagen, senkten sich diese während der Entwöhnung auf ca. 40 – 50 mmHg. Eine geringe, aber statistisch auffällige Erhöhung des enddiastolischen Drucks um ca. 5 mmHg trat bei einer proximalen Kanülenposition während der ersten Erholung und auch noch später während der Entwöhnung auf. Die enddiastolischen Volumina zeigten insgesamt einen Bereich von 91 – 96 ml, wobei höhere extrakorporale Flussanteile das enddiastolische Volumen erhöhten. Eine proximale Kanülenposition führte im Schock und in der späten Entwöhnung zu einer geringen Abnahme des enddiastolischen Volumens, in der ersten Erholung hatte die Kanülenposition keinen Einfluss auf das enddiastolische Volumen. Korrespondierend zum enddiastolischen Druck führte die proximale Position ebenfalls zu einer statistisch auffälligen Erhöhung des linksventrikulären Volumens (Abb. 16).

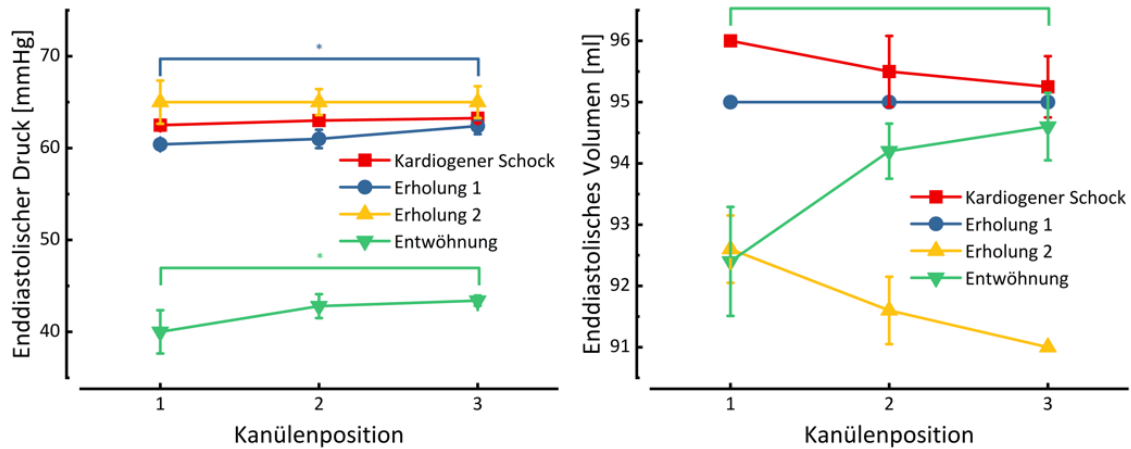


Abb. 16 Enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Die endsystolischen Druck- und Volumenverhältnisse korrespondierten nicht komplett mit den enddiastolischen Zuständen. Die endsystolischen Drücke waren während des Schocks, der frühen Erholung und der Entwöhnung niedrig im Bereich von 45 – 55 mmHg, während in der späten Erholungsphase die Drücke deutlich höher bei 70 – 75 mmHg lagen. Eine proximale Kanülenposition führte sowohl in der frühen Erholung als auch noch in der Entwöhnung zu einer statistisch auffälligen Erhöhung des endsystolischen Drucks. Das endsystolische Volumen zeigte eine geringe Abhängigkeit vom Status des Kreislaufversagens im Bereich von 82 - 86 ml, eine veränderte Kanülenposition hatte ebenfalls nur einen geringen Einfluss. Ausschließlich in der frühen Erholung führte eine proximale Kanülenposition zu einer Abnahme des endsystolischen Volumens (Abb. 17).

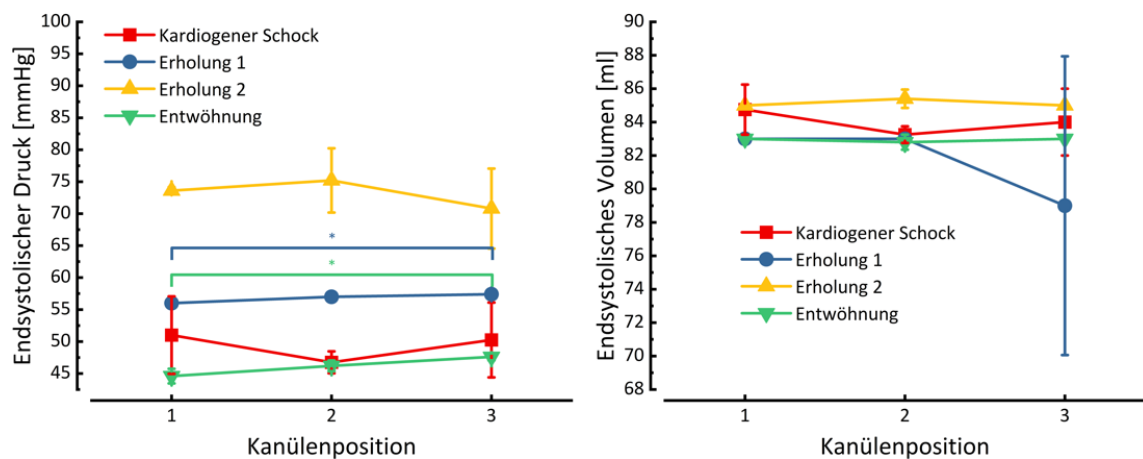


Abb. 17 Endsystolischer Druck und endsystolisches Volumen in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Linksventrikuläre Druck- und Volumen-Schleifen

Die Druck-Volumen-Schleifen waren insgesamt von der Kanülenposition und vom KreislaufszENARIO abhängig. Eine thorakale Kanülenposition führte in allen Kreislaufstadien zu geringfügig höheren enddiastolischen und endsystolischen Drücken, wobei diese nur während der ersten Erholung und der Entwöhnung statistisch auffällig unterschiedlich waren. Insgesamt führte ein zunehmender Anteil des Eigenkreislaufs im kardiogenen Schock und während der frühen und späten Erholung zu höheren Drücken. In der Entwöhnung waren die Drücke niedriger, aber mit höherem Schlagvolumen verbunden. Während des kardiogenen Schocks sowie während der frühen und späten Erholung veränderte sich das Schlagvolumen nicht (Abb. 18).

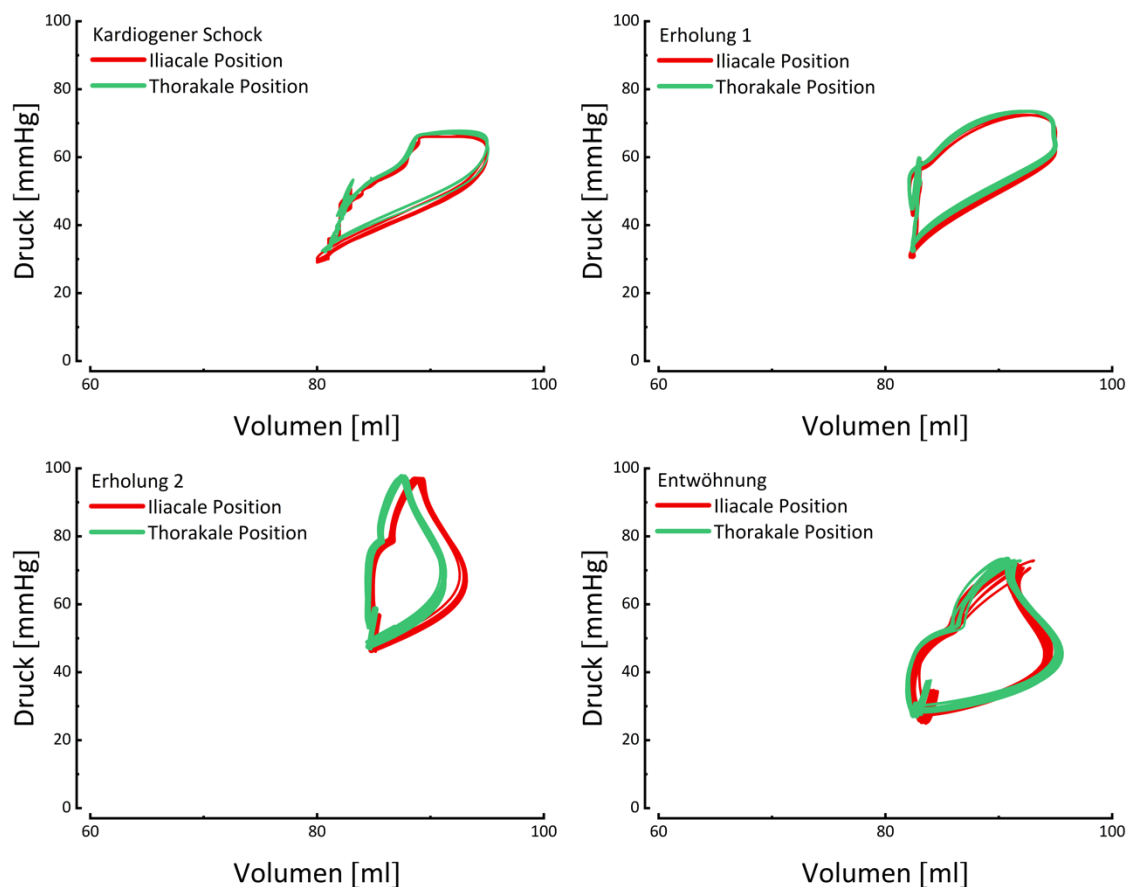


Abb. 18 Linksventrikuläre Druck-Volumen-Schleifen in Abhängigkeit von Kanülenposition und KreislaufszENARIEN.

Blutflussgeschwindigkeiten im arteriellen Gefäßbaum

Die aortalen Blutflussgeschwindigkeiten waren sowohl vom KreislaufszENARIO als auch von der Kanülenposition abhängig. Bei einem hohen Anteil extrakorporaler Unterstützung und einer iliacalen Kanülenposition waren hohe negative mittlere

Geschwindigkeiten von bis zu 100 cm/s in der Nähe zum Kanülenaustritt zu beobachten, die sich erst nach mindestens 10 cm Abstand deutlich reduzierten. Im kardiogenen Schock lagen insgesamt negative Blutflüsse in der Aorta vor. Während der ersten Erholung waren diese Effekte reproduzierbar, wobei im weiteren proximalen Verlauf nur noch minimale mittlere Blutflussgeschwindigkeiten auftraten. In der späteren zweiten Erholung und Entwöhnung waren die Geschwindigkeiten in Kanülnähe nur noch minimal negativ, im weiteren aortalen Verlauf traten insgesamt geringe mittlere Geschwindigkeiten < 25 cm/s auf. Eine Verschiebung der Kanüle in proximaler Richtung führte korrespondierend ebenfalls zu einer Verschiebung der hohen mittleren negativen Geschwindigkeiten in proximaler Richtung, die im Schock und in der Erholung am ausgeprägtesten war. Eine proximale Kanülenposition führte in der späteren zweiten Erholung und Entwöhnung zu deutlich geringeren mittleren Geschwindigkeiten in der thorakalen Aorta (Abb. 19).

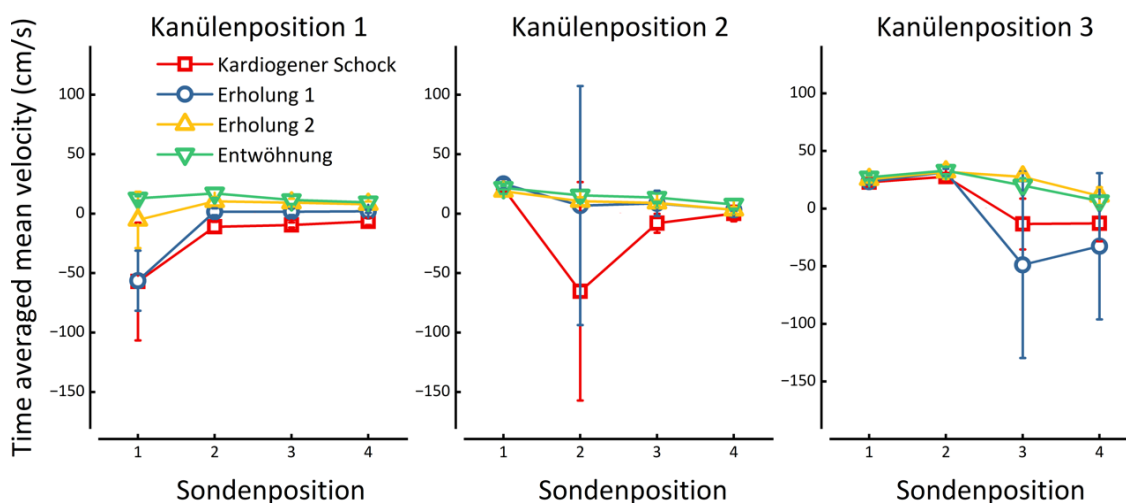


Abb. 19 Time averaged mean velocity in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Korrespondierend zu den mittleren aortalen Geschwindigkeiten zeigten die systolische Spitzen- und die enddiastolische Geschwindigkeit ebenfalls die gleiche Abhängigkeit von Szenario und Kanülenposition. In Kanülnähe waren die Extremwerte mit bis zu -400 cm/s bzw. -150 cm/s ebenfalls deutlich hoch, um nach mindestens 10 cm abzunehmen. Eine Abnahme der Unterstützung führte von geringen negativen zu geringen positiven Geschwindigkeiten. Eine Verschiebung der Kanüle in proximaler Richtung zeigte eine korrespondierende Verschiebung der negativen Geschwindigkeitsfront, die bei hoher extrakorporaler Unterstützung deutlich ausgeprägt war (Abb. 20 und 21).

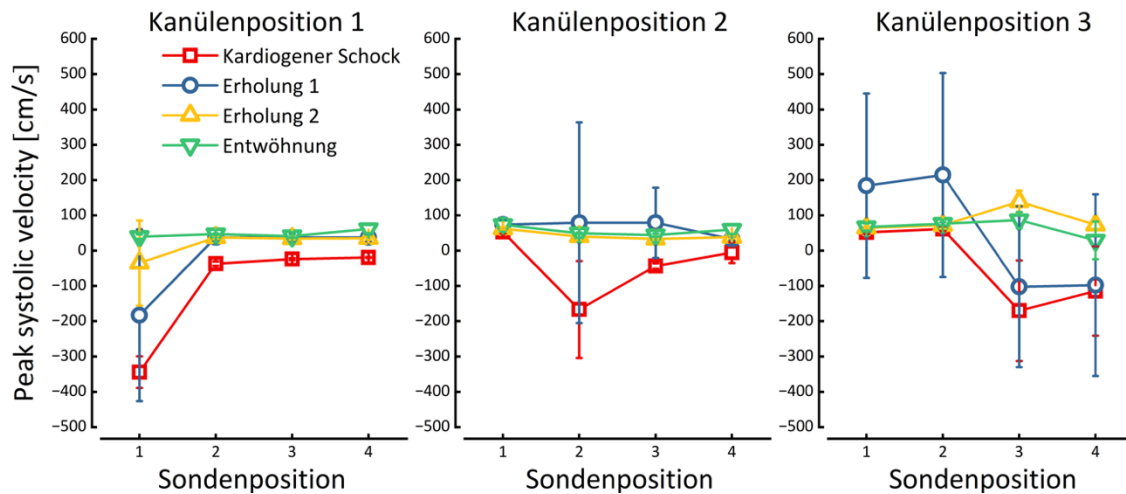


Abb. 20 Peak systolic velocity in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien.

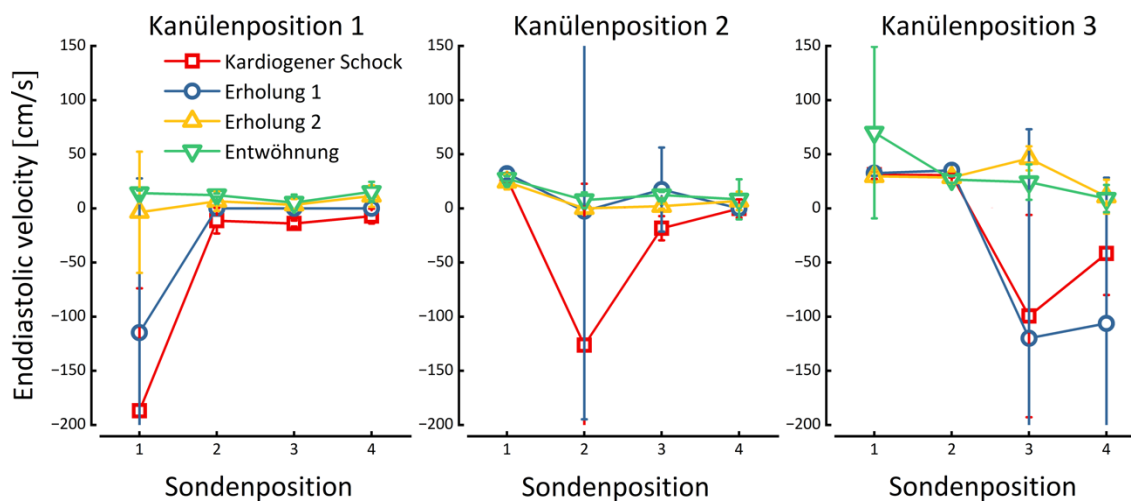


Abb. 21 Enddiastolic velocity in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien.

Der Pulsatilitätsindex blieb trotz variabler Kreislaufunterstützung und Kanülenposition insgesamt niedrig. Hohe Pulsindizes als Ausdruck eines Pendelvolumens und einer möglichen Stase traten bei hoher Unterstützung (Schock und Erholung 1) nicht direkt in Kanülnähe, sondern 10 – 20 cm in proximaler Richtung auf. Diese Effekte wanderten mit einer proximalen Kanülenposition ebenfalls in proximale Richtung. Eine Positionierung der Kanüle in Isthmusnähe führte in Bogennähe zu nur noch geringen Pulsindizes mit geringem Pendelvolumen (Abb. 22).

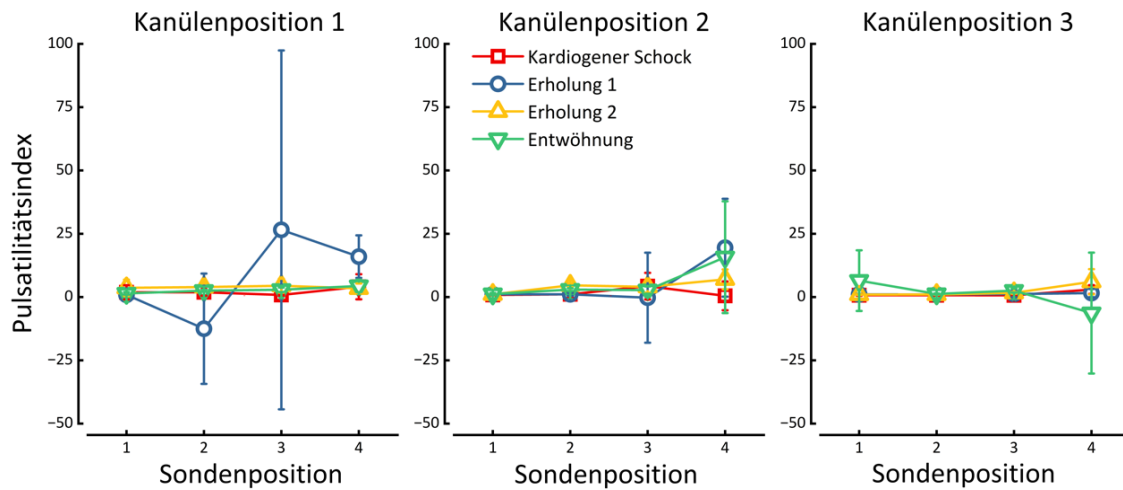


Abb. 22 Pulsatilitätsindex in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Die Blutflussgeschwindigkeiten in den Aa. carotides communes und Aa. renales waren von den Kreislaufszenerien abhängig, mit abnehmender extrakorporaler Unterstützung nahmen sowohl die mittlere als auch die systolische und enddiastolische Geschwindigkeit zu, eine veränderte Kanülenposition hatte keinen Einfluss auf die Geschwindigkeiten (Abb. 23, 24, 25).

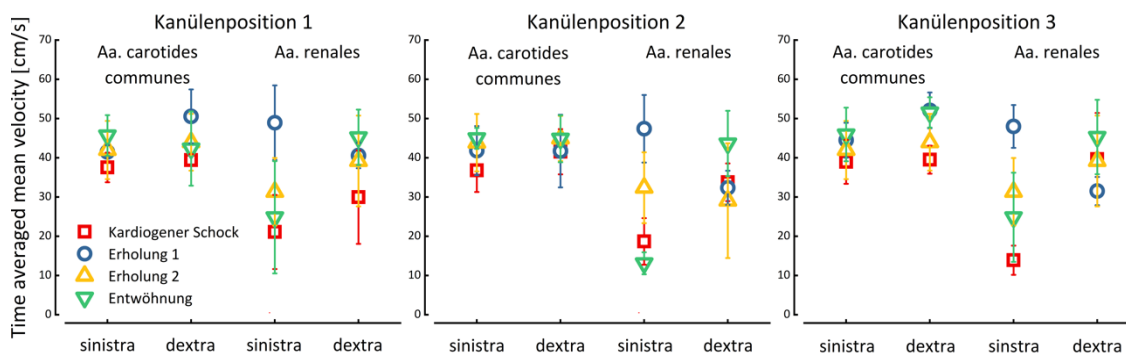


Abb. 23 Time averaged mean velocity der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

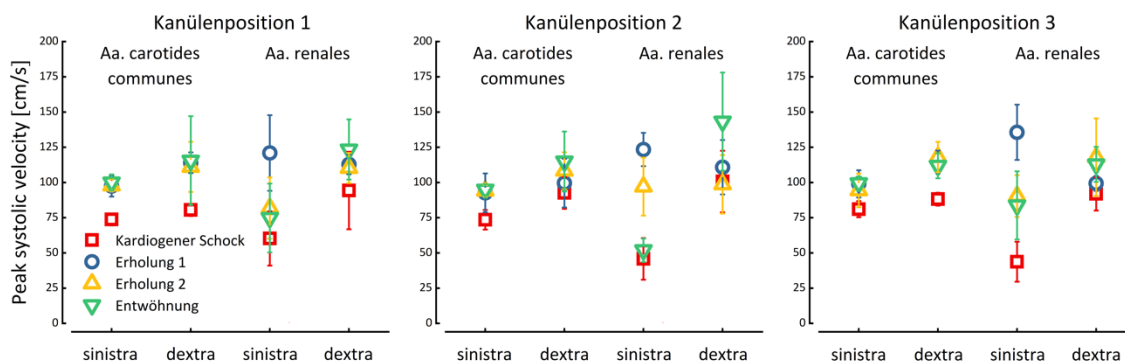


Abb. 24 Peak systolic velocity der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

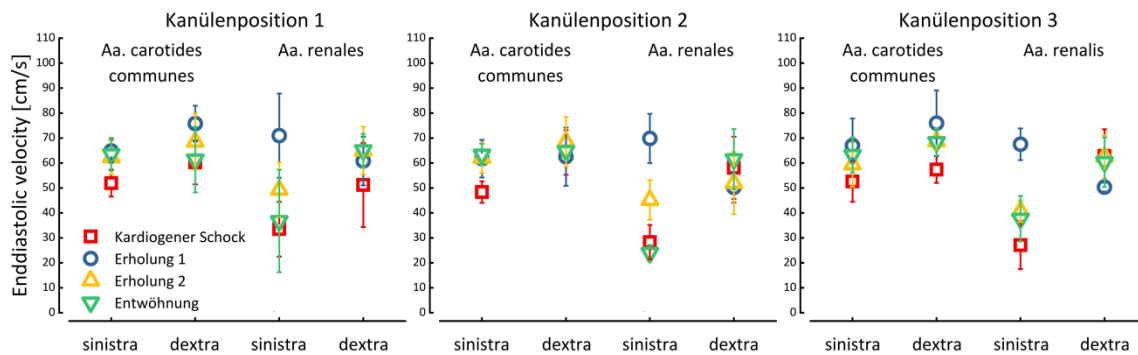


Abb. 25 Enddiastolic velocity der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufsenarien.

Der Pulsatilitätsindex nahm in beiden Endstromgebieten mit zunehmendem Eigenkreislaufanteil ebenfalls zu, eine Abhängigkeit von der Kanülenposition zeigte sich ebenfalls nicht (Abb. 26).

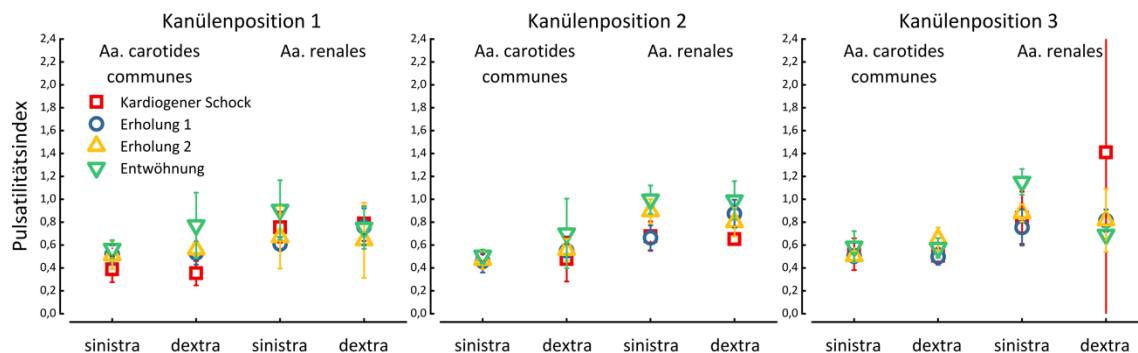


Abb. 26 Pulsatilitätsindex der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufsenarien.

Volumenströme in den Endstromgebieten (Koronarien, Carotiden, Nierenarterien)

Die Blutflüsse in den Koronarien waren von den Kreislaufsenarien abhängig, mit zunehmender extrakorporaler Unterstützung nahmen die Blutflüsse insgesamt zu, ein linearer Zusammenhang zwischen dem Grad des Kreislaufversagens und dem Fluss bestand allerdings nicht. Die Kanülenposition hatte einen deutlichen Einfluss, während eine abdominelle Position im Mittel zu einem Koronarfluss von 150 – 180 ml/min führte, war der Flussbereich sowohl bei einer iliacalen Position als auch bei einer Position im Isthmusbereich mit deutlich höheren Schwankungen verbunden, so dass in der Entwöhnung eine Flusszunahme von ca. 40 ml/min zu erkennen war. Die rechte Koronararterie zeigte ähnliche Volumenströme: Bei allen drei Kanülenpositionen traten hohe Schwankungen auf, ein abnehmendes Kreislaufversagen führte zu höheren

Flüssen, eine Kanülenposition im Isthmusbereich hatte teilweise niedrigere Flüsse zur Folge (Abb. 27).

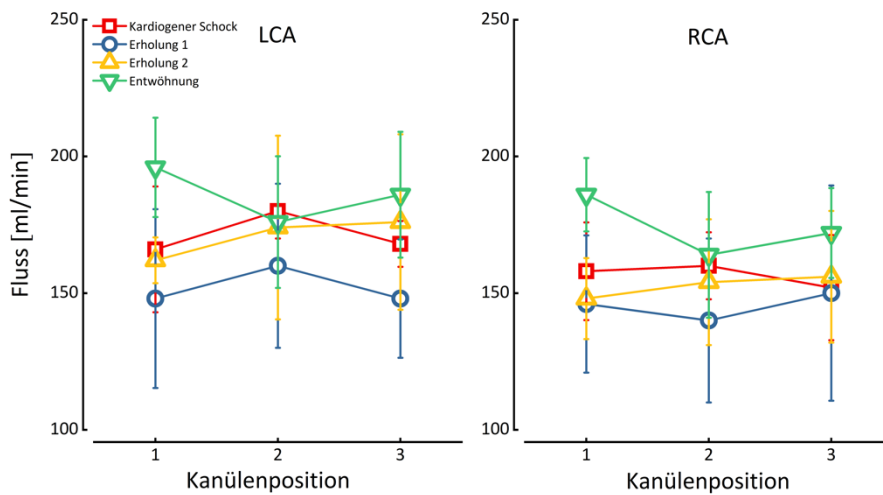


Abb. 27 Flüsse der Koronarien in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Die Volumenströme in den beiden Carotiden waren teilweise deutlich vom Kreislaufversagen abhängig. Während im kardiogenen Schock in beiden Carotiden Flüsse um 680 – 730 ml/min auftraten, lagen diese in der Erholung und Entwöhnung insgesamt um ca. 100 ml/min höher und waren relativ unabhängig von der Kanülenposition. Eine Positionsänderung führte nur zu Flussschwankungen von 20 – 30 ml/min. Im kardiogenen Schock war der Fluss in der A. carotis communis sinistra deutlich von der Kanülenposition abhängig: Eine Position im Isthmusbereich führte zu einer deutlichen Flussminderung von fast 100 ml/min gegenüber einer iliacalen und abdominalen Position. In der A. carotis communis dextra war dies nicht zu beobachten (Abb. 28).

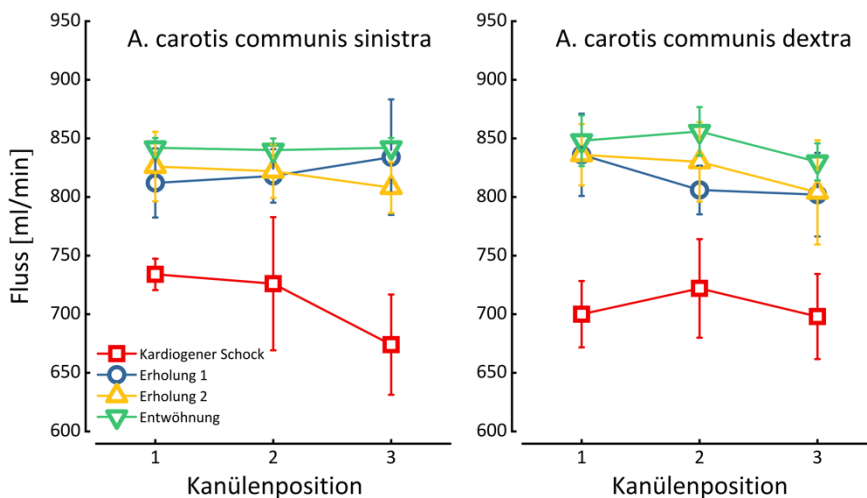


Abb. 28 Flüsse der Aa. carotides communes in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

Die Volumenströme der Nierenarterien zeigten teilweise eine hohe Abhängigkeit vom Kreislaufversagen: Während der ersten Erholung war der Fluss der linken Nierenarterie mit ca. 600 ml/min um fast 200 – 300 ml/min höher als in den restlichen Kreislauf-szenarien. In der rechten Nierenarterie führte ein höherer extrakorporaler Flussanteil zu niedrigeren Volumenströmen um ca. 500 ml/min, der sich während der zweiten Erholung und der Entwöhnung um ca. 100 ml/min erhöhte. Bei beiden Nierenarterien veränderten sich die Flüsse in Abhängigkeit von der Kanülenposition, so dass eine proximale Position in allen Szenarien zu einer Flussminderung führte. Gerade im kardiogenen Schock lag der Unterschied bei ca. 100 ml/min, in den übrigen Kreislauf-szenarien lag der Unterschied bei 20 – 40 ml/min (Abb. 29).

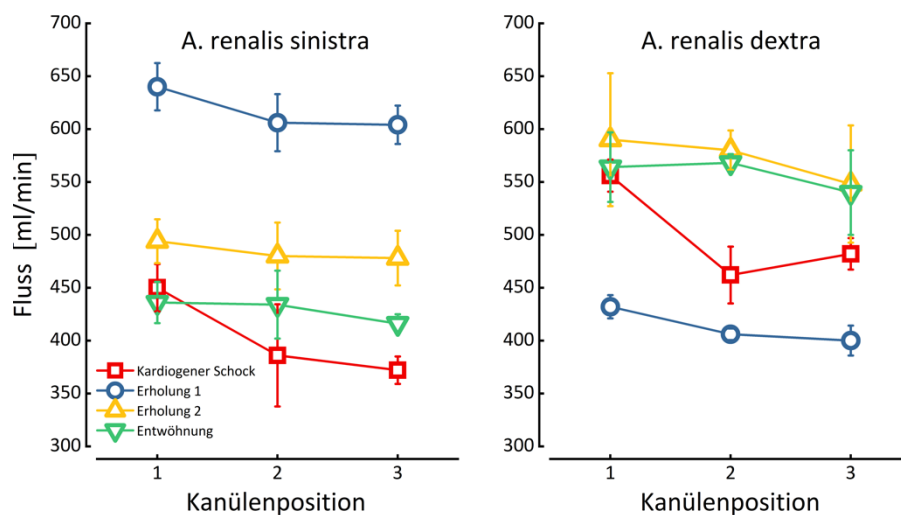


Abb. 29 Flüsse der Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislauf-szenarien.

Pulsatilitätskoeffizient

Der Pulsatilitätskoeffizient war abhängig vom Kreislauf-szenario und nahm mit zunehmender kardialer Erholung deutlich zu. Während des kardiogenen Schocks und der ersten Erholung mit einer geringen kardialen Leistung und einer geringen Pulsamplitude lag der Koeffizient bei ca. 12 %, um in der späteren Erholung auf ca. 30 % zu steigen. In der Entwöhnung stieg dieser deutlich auf ca. 55 % an. Die Kanülenposition hatte im kardiogenen Schock, der ersten Erholung und der Entwöhnung keinen Einfluss auf den Koeffizienten. Während der zweiten Erholung führte eine proximale Kanülenposition zu einem auffällig niedrigeren Pulsatilitätskoeffizient (iliacal 32,9 % vs. thorakal 22,5 %) (Abb. 30).

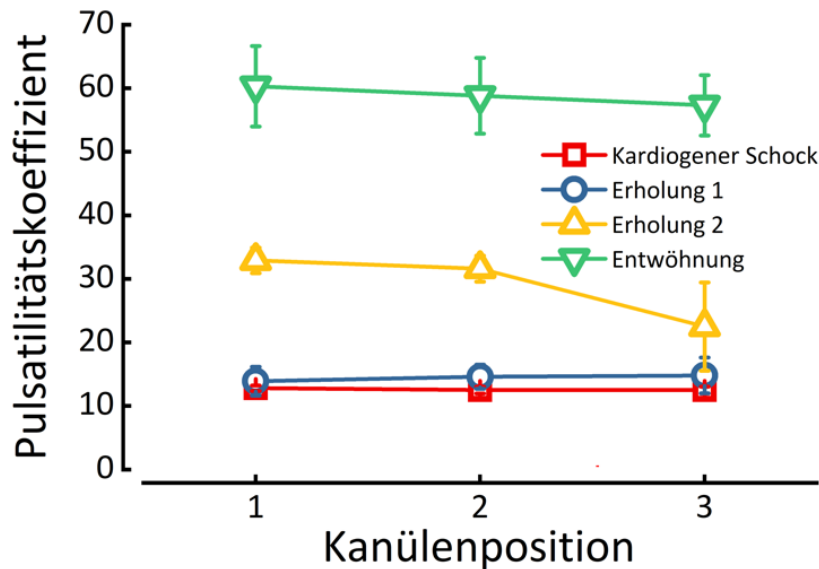


Abb. 30 Pulsatilitätskoeffizient in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerien.

4. Diskussion

Die vorliegende experimentelle Studie mit einem Strömungsrohr und einem Kreislaufsimulator diente der Etablierung stabiler Versuchsbedingungen zur Untersuchung der Strömungseigenschaften einer längeren ECLS-Kanüle und deren aortaler Flussverteilung an verschiedenen Kanülenpositionen. Sie lieferte Angaben über die strömungsmechanischen Eigenschaften langer arterieller Kanülen im Vergleich zu standardmäßig kurzen Kanülen. Zusätzlich zeigte sie teilweise unterschiedliche Flussverteilungen in Endorganen, eine Druck- und Volumenänderung des linken Ventrikels und eine pulmonalvenöse Druckerhöhung bei verschiedenen Positionen der Kanüle in der Aorta. Die Ergebnisse könnten einerseits Lösungsansätze für die Verminderung einer inhomogenen Flussverteilung bieten, führen andererseits aber zu einer möglicherweise relevanten linksventrikulären und pulmonalvenösen Druckbelastung. Die Messung der Strömungseigenschaften zeigte, dass eine verlängerte arterielle Kanüle gegenüber einer kurzen Kanüle einen deutlich höheren Druckabfall hatte und bei gleichem Druckabfall einen Flussverlust von ca. 1 l/min zeigte. Höhere Druckverluste führten aber bei einem blutähnlichen nichtnewtonschen Fluid auch bei hohen Flüssen bis zu 8 l/min zu keiner Turbulenzentwicklung. Eine proximale Position der arteriellen Kanüle hin zum linken Ventrikel erhöhte den Flussanteil der ECLS in den supraaortalen Ästen, führte aber teilweise zu einer Flussminderung in der Viszeralstrombahn. Eine proximale ventrikelnaher Position erhöhte teilweise statistisch auffällig linksventrikuläre und pulmonalvenöse Drücke und könnte eine ventrikuläre Belastung und pulmonale Stauung begünstigen.

4.1 Relevanz der Strömungs- und Kreislaufsimulation zur Bewertung der Strömungseigenschaften und Flussverteilung bei der retrograden Kanülierung

4.1.1 Strömungssimulation zur Bewertung hydrodynamischer Eigenschaften

Zu- bzw. abführende Kanülen für extrakorporale Unterstützungssysteme tragen in erheblichem Umfang zur Komplikationsrate extrakorporaler Verfahren bei. Pillai et al. beschrieben im Zusammenhang mit der Kanülierung Extremitätenischämien, Gefäßdissektionen, Pseudoaneurysmen und retroperitoneale Blutungen als Hauptursachen für Gefäßkomplikationen während ECLS. (83) Bei einer Studie an 427 Patienten zwischen 2010 und 2020 traten die genannten arteriellen Komplikationen bei 37 % dieser Patientenkohorte auf. (42) In einer Studie aus 2016 an 84 Patienten unter extrakorporaler Unterstützung wurde die Entlassungsrate bei vorliegenden Gefäßkomplikationen mit 18 % beschrieben, während sie ohne Gefäßkomplikationen bei 49 % lag. (108) Die Auswahl der mechanisch aufwendigen Kanülen ist deswegen stets ein Kompromiss zwischen einem einerseits möglichst verlustfreien Volumenstrom mit geringem Druckabfall und geringer Blutzellschädigung und einer andererseits weiterhin vorhandenen Perfusion der distalen Extremität und einem geringeren Verletzungspotential bei kleinerem Kanüledurchmesser. (43) Alternative und mehr proximale Kanülenpositionen in der abdominalen oder thorakalen Aorta bei erhaltener retrograder Kanülierung könnten nach wie vor durch das nicht fixierte Kanülenende das aortale Endothel verletzen. Zusätzlich würde eine längere und verjüngte Kanüle (1) durch eine gefäßabgangsnahen Position möglicherweise zu einer zu hohen Endorganperfusion führen und (2) einen höheren Druckverlust bedingen. Deswegen sollte wegen möglicher strömungsmechanischer Folgen eine Bewertung der Kanülen stattfinden. Um einen nicht zu vermeidenden Druckverlust der Kanülen zu minimieren und hohe Scherkräfte zu vermeiden, werden Kanülen deswegen vom Hersteller hydrodynamisch über ein Fluss-Druckabfall-Diagramm standardisiert bewertet. Der Anwender kann somit bei einem bestimmten Volumenstrom einen Druckabfall in Abhängigkeit von dem Kanülentyp und -durchmesser ansehen. Weitere geometrische Besonderheiten der Kanülen wie Verjüngungen, Seitenöffnungen oder abgeschrägte Zentralöffnungen werden bei diesen empirisch ermittelten Werten allerdings nicht berücksichtigt. Als Testflüssigkeit wird statt Blut als nichtnewtonsches Fluid Wasser mit newtonschen Strömungseigenschaften verwendet, Scherkräfte bzw. Turbulenzentwicklungen können nur indirekt berechnet werden. Eine umfassendere Bewertung der Kanülen kann indes in Analogie zur Rohrströmung inkompressibler Flüssigkeiten stattfinden, deren Fluss- und Druckverhältnisse nach dem Gesetz von

Hagen-Poiseuille berechnet werden können. Der Druckverlust einer laminaren Strömung einer newtonschen Flüssigkeit ist nach dem Strömungsgesetz nach Hagen-Poiseuille dabei proportional zum Volumenstrom \dot{V} , der dynamischen Viskosität η sowie der Länge des Rohres l und nimmt vor allem mit der vierten Potenz des Rohrdurchmessers r zu.

$$\Delta p = \frac{\dot{V} \times 8 \times \eta \times l}{\pi \times r^4} \quad (9)$$

Mehrere Einschränkungen verhindern aber eine direkte Übertragung und Berechnung der Bedingungen der Rohrströmung auf ECLS-Kanülen: (1) Der Kanüldurchmesser bezieht sich auf den Außendurchmesser und berücksichtigt nicht die Wanddicke sowie geometrische Abweichungen von der kreisrunden Geometrie, (2) Blut als nichtnewtonsche Flüssigkeit hat abhängig von der Scherrate eine veränderliche Viskosität. Als Näherung kann der Druckabfall bei Rohrströmungen komplexer geometrischer Formen über den hydraulischen Durchmesser bestimmt werden. Hierbei wird ein beliebiger Querschnitt einer nicht kreisrunden Rohrströmung mit dem Durchmesser eines kreisrunden Querschnitts verglichen, der bei gleicher Länge und gleicher Strömungsgeschwindigkeit den gleichen Druckabfall aufweist. Somit können trotz nicht direkt messbarer komplexer Kanüengeometrie Druckabfälle bestimmt werden, die eine hydrodynamische Bewertung von Kanülen zulassen. Bereits zu Beginn der ECMO-Therapie entwickelte die Arbeitsgruppe um Montoya und Bartlett die M-Zahl, die den hydraulischen Durchmesser über die indirekte Berechnung der Fluss-Druckabfalldaten berechnete. (26, 73, 100) Höhere Druckabfälle gehen dabei mit höheren M-Zahlen einher, durch die geometrischen Konstanten bleibt die M-Zahl aber charakteristisch für jede Kanüle konstant und erlaubt damit einen Vergleich von Leistungsdaten. Ganushchak et al. ermittelten beispielsweise für eine kurze arterielle 21 F-Kanüle eine M-Zahl von ca. 2,8. In der aktuellen Untersuchung zeigte die kurze 21 F-Standardkanüle (25 cm) eine M-Zahl von ca. 2,6 bei einem newtonschen Fluid, während die 21 F 55 cm Kanüle eine M-Zahl von 2,95 aufwies. Die höhere M-Zahl weist hier auf einen höheren Druckabfall hin. Verglichen mit den von Ganushchak et al. untersuchten kurzen Kanülen hatte die verlängerte 55 cm 21 F-Kanüle Druckabfälle vergleichbar mit einer kurzen 17 F-Kanüle. Beide getesteten Kanülen lagen im tolerablen Bereich, da die Autoren M-Zahlen bis zu 4 berechnen konnten. Trotz höherer Druckabfälle um ca. 100 mmHg zeigte die neue 55 cm Kanüle M-Zahlen, die mit bereits publizierten M-Zahlen von 2,5 – 3,5 üblicher 17 – 21 F-Kanülen übereinstimmten. (43) Neben einer geometrischen Konstante, die eine Vergleichbarkeit ermöglicht, müssen aber weitere Aspekte beachtet werden. Strömungstechnisch bedingen höhere Flüsse

mit höheren Druckabfällen bei unveränderter Geometrie höhere Strömungsgeschwindigkeiten, die eine Turbulenzentwicklung begünstigen können und mit höheren Reynoldszahlen verbunden sind. Die Arbeitsgruppe um Verdonck und DeSomer hat deswegen neben den konstanten geometrischen Aspekten der M-Zahl zusätzlich dynamische Aspekte wie die Reynolds- und Euler-Zahl bei der Bewertung von Kanülen mit einbezogen. (119, 122) Während die dimensionslose Reynoldszahl das Verhältnis der Trägheits- zur Reibkraft angibt und die rechnerische Bestimmung des Übergangs von laminarem zu turbulentem Fluss ermöglicht, beschreibt die ebenfalls dimensionslose Euler-Zahl das Verhältnis von Druckkraft und kinetischer Energie und beschreibt den Energieverlust einer Strömung. Eine komplett reibungsfreie Strömung ohne Energieverlust ist dabei mit Euler-Zahl = 0 verbunden. Durch zusätzliches Einrechnen des Volumenstroms (Flussrate) und des kinetischen Energieverlustes konnten die Autoren den Druck- bzw. Energieverlust von Kanülen in Abhängigkeit von Strömungsart und Strömungsgeschwindigkeit bestimmen. Während sowohl die Testreihen mit Wasser als auch mit dem newtonschen Fluid bei höheren Flüssen in turbulente Strömung mit Reynoldszahlen bis hin zu 10.000 umschlugen, führte das nichtnewtonsche Fluid bei der langen Kanüle zu einem deutlich höheren Druckverlust gegenüber der kurzen Kanüle. Beide Kanülen zeigten aber auch im hohen Flussbereich von 5 - 7 l/min keine Turbulenzentwicklung. Somit konnte mit dem Euler-Reynolds-Diagramm neben dem Druckverlust zusätzlich eine Bewertung der Scherkräfte stattfinden. Strömungsmechanisch ist die lange Kanüle mit höheren Druckverlusten verbunden, eine Turbulenzentwicklung scheint bezogen auf die Testreihe höchst unwahrscheinlich. Da diese vereinfachten Berechnungen aber keine Aussage über lokale Strömungsvektoren und deren Einfluss auf das arterielle Gefäßsystem und die nachgeschalteten Endorgane ermöglichen, müssen mögliche hydrodynamische Auswirkungen der langen Kanüle in einer ausführlichen physikalischen Simulation im Kreislaufsystem bewertet werden.

4.1.2 Kreislaufsimulation zur Bewertung der Strömungsphänomene im arteriellen Gefäßsystem

Im Kreislaufversagen führen komplexe Strömungsinteraktionen des nativen versagenden und des extrakorporalen Kreislaufs zu (1) einer eingeschränkten Endorganversorgung mit möglicherweise nicht komplett aufgesättigtem Blut, (2) gegeneinander gerichteten Flussvektoren mit aortalen Stasezonen, (3) einer linksventrikulären Belastung durch erhöhte enddiastolische Drücke und Volumina und (4) zu einer pulmonalen Belastung. (5, 22, 41, 91) Diese Effekte können klinisch

allerdings nicht systematisch untersucht werden. Eine systematische Untersuchung der genannten Phänomene würde eine stufenlose Steuerbarkeit des versagenden Kreislaufs mit unmittelbarer und stabiler Antwort auf veränderte Parameter voraussetzen. Nur mit einem so steuerbaren System könnten verschiedenste Zustände des versagenden Kreislaufs und der korrespondierenden extrakorporalen Systemleistung reproduzierbar untersucht werden. Während die mechanische extrakorporale Leistung als einfaches mechanisches System veränderbar ist, scheidet dies für das native Kreislaufsystem aus. Das Auftreten und der klinische Schweregrad der akuten Herzinsuffizienz mit unzureichendem Herzzeitvolumen und Endorganfunktionsstörungen lässt sich nicht systematisch variieren, als Alternative zur systematischen Untersuchung werden deswegen Großtiermodelle mit induziertem Herzversagens verwendet. (98) Diese Modelle sind allerdings mit deutlichen Einschränkungen verbunden. (1) Watanabe et al. berichteten von Zeiträumen von bis zu zwei Wochen zwischen Induktion des Herzversagens und dem Einsatz extrakorporaler Verfahren zur Kreislaufstabilisierung, wobei nicht alle Tiere die Induktion des Myokardinfarktes überlebten. (124) (2) Neben der nicht stabil steuerbaren Induktion des Myokardinfarktes führt die verzögerte Erholung und eine korrespondierend eingeschränkte Funktion weiterer Endorgane zu einer hohen Belastung für die Tiere. (3) Der Zelluntergang als Folge des Myokardinfarktes macht eine linksventrikuläre Erholung unwahrscheinlich, mögliche resultierende Änderungen der Flussverteilung durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen könnten nicht untersucht werden. (4) Silva et al. berichteten außerdem, dass anatomische Unterschiede des Abdomens bei Tieren die Ultraschallbedingungen erschwerten. (98) Eine weitere Alternative wäre die Simulation des Kreislaufversagens durch eine Nachbildung in einem in-vitro Experiment.

4.2 Modellierung des Kreislaufsystems und des -versagens

Um ein nachgebildetes komplexes Herz-Kreislaufsystem mit periodischem Druck- und Stropuls und einer zusätzlichen extrakorporalen Unterstützung systematisch und unabhängig von biologischen Einschränkungen untersuchen zu können, müssen diese dynamischen Prozesse in ein experimentierfähiges Modell überführt werden. Nach dem Prinzip der Ähnlichkeitstheorie können die experimentell ermittelten Daten dann wieder auf die Realität übertragen werden, wenn die geometrischen Abmessungen und dynamischen Prozesse der Realität und des Modells ähnlich zueinander sind. (105) Bezüglich der Modellierung des Herz-Kreislaufsystems haben Reul et al. bereits 1974 mit einem ersten hydrodynamischen und funktionsfähigen Kreislaufmodell die Voraussetzungen zur Erfüllung der Ähnlichkeitstheorie für das Herz-Kreislaufsystem

erweitert: Sofern (1) ähnliche geometrische Strukturen vorliegen, (2) die Blutersatzlösung nichtnewtonsche Strömungseigenschaften ähnlich zum Blut aufweist und (3) pulsatile und damit mathematisch instationäre und komplexe Druck- und Flussbedingungen innerhalb des Gefäßsystems ähnlich sind, kann man die Modelldaten zur Bewertung realer Kreislaufzustände verwenden. (89) Frühe Kreislaufsimulatoren erfüllten diese Voraussetzungen nur teilweise. Der Schwerpunkt der Kreislaufsimulation diente zu Beginn vorwiegend der Testung ventrikulärer Unterstützungssysteme mit der Bereitstellung stabiler hämodynamischer Parameter wie Widerstand, Druck und Compliance und abstrahierter Ventrikelprozesse. (32) Strömungsinteraktionen konnten wegen fehlender Ähnlichkeit zu anatomischen Strukturen wie der des arteriellen Gefäßbaums nicht untersucht werden. Der Kreislaufsimulator von Reul et al. hatte zwar eine hohe Übereinstimmung mit dem Kreislauf, Konnektionsmöglichkeiten mit extrakorporalen Systemen waren aber nicht vorgesehen. Erst 1985 entwickelten Schima et al. einen Kreislaufsimulator, der über abstrahierte Rohrflansche diagnostische Möglichkeiten der ultraschallbasierten Strömungsuntersuchung bot. (95) Mit der Entwicklung des Gießener EMPACs-Simulators wurden die Reul'schen Erweiterungen der Ähnlichkeitstheorie für die Kreislaufsimulation bezüglich Geometrie und dynamischer Prozesse in höherem Maße erfüllt. (47) Die lebensgroßen 1:1 Modelle der großen Gefäße wurden aus einem gepoolten Datensatz von Probanden unter Berücksichtigung von Elastizität und Wanddicke konstruiert. Durch die Ansteuerung der Gefäße mit pneumatischen Excor-Kunstventrikeln und durch die Dimensionierung der Compliance, der peripheren Widerstände, Volumina und Blutflussverteilungen konnten alle Zustände des normalen Kreislaufs und des Kreislaufversagens simuliert werden. Über zusätzliche Konnektionsmöglichkeiten für extrakorporale Systeme und die komplette Zugänglichkeit für farbkodierte Dopplersonografie in allen Bereichen des arteriellen Gefäßbaums wurde somit die Ähnlichkeit erfüllt und diagnostische Möglichkeiten etabliert, die Kreislaufsimulatoren bisher nicht leisten konnten. So konnte mittels EMPACS bezüglich der Wasserscheidenproblematik gezeigt werden, dass eine retrograde femorale Kanülierung zu Stasezonen in der thorakalen Aorta führt und dass eine subclaviale Kanülierung zwar eine allgemein homogene Flussverteilung im arteriellen Gefäßbaum hervorruft, aber eine deutliche Ventrikelbelastung auslösen kann. (46) Da trotz der kompletten venösen Drainage ein hoher pulmonaler Restfluss verbleibt, ist im akuten Kreislaufversagen immer mit einem linksventrikulären Auswurf nicht komplett aufgesättigten Blutes in die Endorgane zu rechnen. (118) Barth et al. konnten am EMPACs-Simulator zeigen, dass eine Veränderung der linksventrikulären bzw. extrakorporalen Volumenstrombeträge die Verteilung des arteriellen Blutes in die Endorgane massiv beeinflussen kann. Ein erhöhter antegrader linksventrikulärer

Blutflussbetrag verschob die Wasserscheide in distale Richtung, so dass die supraaortalen Äste möglicherweise nur noch mit nicht komplett aufgesättigtem Blut des LV versorgt wurden. (10) In der aktuellen Untersuchung wurde eine proximale Verschiebung der Wasserscheide aber nicht durch Änderung der Volumenströme, sondern durch eine veränderte Kanülenposition erreicht.

4.3 Kanülenposition und hämodynamische Auswirkungen im Kontext

4.3.1 Flussumverteilungen durch eine proximale Kanülenposition

Eine aortenbogennahe Position der arteriellen Kanüle hatte die Flussanteile beider konkurrierenden Kreisläufe in den supraaortalen Ästen im kardiogenen Schock und teilweise während der frühen Erholung deutlich verändert. Der extrakorporale Flussanteil war in der A. carotis dextra mit 52 % gegenüber der abdominalen Position mit 38 % statistisch auffällig höher. In der A. carotis sinistra und A. subclavia sinistra lag der Flussanteil zwar um ca. 15 % bzw. 30 % höher, wies aber in allen Messungen hohe Streuungen auf. Während der ersten Erholung trat eine deutliche Erhöhung des extrakorporalen Flussanteils bei einer aortennahen Kanülenposition nur noch in der A. subclavia sinistra auf, der Fluss in den Carotiden wurde bei allen Positionen in überwiegendem Maß durch den linksventrikulären Auswurf bestimmt. Isoliert betrachtet hatte der relativ höhere Flussanteil während des kardiogenen Schocks einen positiven Effekt, da der höhere Anteil des voll aufgesättigten ECLS-Blutes in den supraaortalen Ästen ein Harlekinsyndrom bzw. eine mögliche Unterversorgung der Endorgane über die supraaortalen Äste deutlich reduzieren könnte. Das Wasserscheidenphänomen mit seinen gegenläufigen und variablen Flussvektoren ist klinisch durch die gegenläufigen Wellenfronten dauerhaft vorhanden, fällt aber wegen normaler arterieller Drücke nicht auf. Klinisch ist es bei normaler Lungenfunktion mit adäquaten Blutgasen aber nur durch bildgebende Verfahren wie Computertomografie oder kontrastverstärkte Echoverfahren nachweisbar. (21) Bei normaler Lungenfunktion ohne pulmonale Stauung mit adäquatem Gasaustausch würde der linke Ventrikel komplett aufgesättigtes Blut auswerfen und somit weder eine Blutgasanalyse noch die zerebrale Nahinfrarot-Spektroskopie Veränderungen zeigen. (2) Erst eine pulmonale Stauung und ein verminderter Gasaustausch würden die subklinisch vorhandene Wasserscheide demaskieren und diagnostisch als Harlekinsyndrom zugänglich machen, da dann inkomplett aufgesättigtes Blut vom linken Ventrikel ausgeworfen wird. Sowohl die hohe Häufigkeit einer weißen Lunge als auch die lange Zeit einer Rückbildung der pulmonalen Stauung, die von Tepper et al. mit minimal 48 h angegeben wurden (110), zeigen, wie wichtig die Überwachung einer adäquaten Sauerstoffversorgung der Endorgane zu

Beginn der extrakorporalen Unterstützung ist. Gerade in den ersten Tagen könnte eine Zunahme des ECLS-Flussanteils in den supraaortalen Ästen eine zerebrale Hypoxämie reduzieren und möglicherweise die Häufigkeit neurologischer Komplikationen vermindern. Somit könnte die beobachtete Flussverteilung während des Schocks und der ersten Erholung zumindest die Endorganversorgung verbessern. Konstruktionsbedingt war eine Positionierung der langen Kanüle im Aortenbogen nicht möglich, rechnerisch extrapoliert könnte eine solche Position den ECLS-Anteil in den supraaortalen Ästen zusätzlich noch erhöhen. Der während der späten Erholung und Entwöhnung abnehmende Einfluss der ECLS auf die supraaortalen Flüsse könnte analog zu Tepper et al. (110) dann durch einen verbesserten pulmonalen Gasaustausch kompensiert werden. Die positive Flussumverteilung bei zunehmender Ventrikelnähe der Kanüle führte allerdings zu einer Erhöhung der linksatrialen Drücke, die eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches verzögern könnte. Deswegen müssen die linksventrikulären und linksatrialen Folgen einer retrograden Kanülierung, wie Überdehnung oder Stauung, zusätzlich ausführlich bewertet werden.

4.3.2 Pulmonale Belastung durch die retrograde Kanülierung

In dieser Studie führte eine aortenbogennahe Kanülenposition zu einem in allen vier Kreislaufszenerarien statistisch auffällig höheren linksatrialen Druck, ohne dass sich insgesamt der arterielle Mitteldruck bzw. die Pulsamplitude durch einen evtl. kurzfristigen Volumenüberschuss in der proximalen Aorta änderten. Physiologisch ließe sich der konstante arterielle Druck über die myogene bzw. metabolische Autoregulation erklären, die, abhängig von mechanisch einwirkenden Dehnungskräften an den Gefäßen und Barorezeptoren sowie endothelial synthetisierten Mediatoren, den Gefäßtonus modulieren und so den arteriellen Druck konstant halten. (40) Im Gegensatz zu diesen biologisch aktiven Prozessen beinhaltet der EMPACs-Simulator keine aktiv druckregulierenden Mechanismen. Der Blutdruck regelt sich druckpassiv über veränderbare periphere Gefäßwiderstände, Volumina und Betriebsparameter der parakorporalen Antriebsventrikel. Der Tonus der Silikongefäße ist über das herstellungstechnisch vorgegebene Elastizitätsmodul vorgegeben. Autoregulatorisch kommt es hier nur über einen vereinfachten Frank-Starling-Mechanismus zu einer vorlastabhängigen und variablen Auswurfleistung der parakorporalen Ventrikel. (47) Trotz fehlender Autoregulation schienen verschiedene Kanülenpositionen erst einmal nicht zu lokalen Fluss- bzw. Druckveränderungen zu führen. Flussmechanisch ist der Volumenstrom nach der Kontinuitätsgleichung bzw. dem Massenerhaltungssatz in einem strömenden Rohr unverändert (92, 129), so dass der zuführende konstante

extrakorporale Volumenstrom unabhängig von der Position der Kanüle in der Aorta einen konstant bleibenden Druck generiert. Analog zur eingangs genannten kinetischen Energiedichte, die bei der Ausströmung der Kanüle entsteht, hat die Position der Kanüle bzw. die Nähe zum linken Ventrikel aber dennoch einen Einfluss auf die Gesamtenergie im System, die sich aus kinetischer und potenzieller Energie zusammensetzt und über den Energieerhaltungssatz ebenfalls konstant bleibt. Bei der Berechnung der eingangs beschriebene Stoßkraft eines Düsenfreistrahls auf eine Wand ist die Kraft vereinfachend angenommen unabhängig vom Abstand der Düsenöffnung zur Wand. Somit könnte dies theoretisch den konstanten Druck trotz veränderter Kanülenpositionen erklären. Experimentell konnte allerdings mit einem Wasserströmungsversuch in einem 860 m³ Rundlaufkanal festgestellt werden, dass diese vereinfachten Annahmen differenzierter bewertet werden müssen: Mit zunehmendem Abstand zur Düsenöffnung nahm die Strahlgeschwindigkeit eines Düsenstrahls in der Strahlachse im Kanal ab und der ausgebildete Radius des Strahls nahm zu. (90) Der verringerte Abstand der langen Kanüle zum linken Ventrikel bzw. linken Atrium könnte so über die noch vorhandene höhere Austrittsgeschwindigkeit von ca. 4 m/s zu höheren linksatrialen Drücken durch die lokal noch höhere Stoßkraft des Strahls geführt haben. Der Druckanstieg lässt sich auch durch die Druckpassivität des Lungen-Compliance-Gefäßes des EMPACs-Simulators erklären. Die analoge Druckpassivität der biologischen Lunge kann so wegen einer fehlenden Gefäßtonusregulation in Folge ein Lungenödem fördern. Die klinische Relevanz einer linksatrialen Druckerhöhung und möglicher pulmonaler Überflutung zeigt sich auch durch den deutlichen Einfluss pulmonaler Infiltrate auf die Mortalität unter ECLS: In einem Kollektiv von 44 Patienten unter ECLS zeigten 73,9 % der Patienten pulmonale Infiltrate in mindestens zwei Quadranten. Während geringere Infiltrate mit einer Entwöhnungs- bzw. Entlassungsrate von 91,7 % bzw. 66,7 % verbunden waren, verminderte eine vorliegende weiße Lunge die Entwöhnungs- bzw. Entlassungsrate auf 50 % bzw. 26,5 %. Roumy et al. stellten die linksatriale Druckerhöhung als eine von drei Themenfeldern dar, die zu pulmonalen Komplikationen während extrakorporaler Unterstützung führen. (91) Insgesamt führt die Fremdoberfläche des extrakorporalen Systems durch das Kontakt- und Komplementsystem zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade, Thrombin aktiviert dabei Endothelzellen und die Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine. Diese werden vor allem innerhalb der ersten Stunden ausgeschüttet und führen in Summe mit der aktivierten Gerinnung zu einer massiven inflammatorischen Reaktion. Diese wird erst nach ca. sechs Stunden durch die Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine gegenreguliert. Die durch Thrombin aktivierten Endothelzellen lösen sich in Folge von der Basalmembran mit einer daraus resultierenden gestörten Endothelbarriere und der Begünstigung subendothelialer

Ödembildung. Neben der inflammatorischen Reaktion kommt es zu einer ECLS-assoziierten pulmonalen Ischämie, die durch mehrere Faktoren ausgelöst wird: Die extrakorporale Unterstützung führt durch die venöse Drainage zu einer Verminderung der pulmonalen Pulsatilität und zu einer Reduktion des pulmonalkapillären Flusses auf ca. 50 %. (118) Da die Versorgung der Alveolen überwiegend durch den Pulmonalkreislauf erfolgt (107), wird bereits hier durch die Flussveränderung und Flussreduktion eine Ischämie begünstigt, die durch eine Zytokin-bedingte Vasokonstriktion, eine Kompression der Alveolen durch hohe Beatmungsdrücke und eine mechanisch ECLS-bedingte linksatriale Druckerhöhung mit Verminderung des transpulmonalen Druckgradienten verstärkt wird. Nach Drake et al. führt eine akute linksatriale Druckerhöhung im Rahmen des linksventrikulären Versagens zu einer Erhöhung des pulmonalkapillären Drucks, der über die Filtrationsgleichung nach Starling eine massive Filtration von Flüssigkeit durch die Kapillarwand in das Lungengewebe und vor allem das Interstitium auslöst. Bei linksatrialen Drücken > 25 mmHg wird die interstitielle Aufnahmekapazität überschritten und Flüssigkeit geht in die Alveolen über. Erst über eine Veränderung der Filtrationsraten und einen erhöhten lymphatischen Abfluss endet die akute Phase der Ödembildung nach minimal vier Stunden. (34) Die genannten pathophysiologischen Mechanismen bezüglich der Ödembildung bei LA-Drücken > 25 mmHg beziehen sich bisher aber nur auf die akute Linksherzinsuffizienz durch massive Einschränkung der Kontraktilität bzw. Herzklappenfehler ohne Einbeziehung einer extrakorporalen Unterstützung. Bei einer vorliegenden ECLS könnten die inflammatorische Reaktion und die Ischämie-bedingten Veränderungen mit beeinträchtigter endothelialer Barriere die Ödembildung entweder bei hohen beschriebenen Drücken verstärken oder durch zusätzliche Schrankenstörungen die Ödembildung auch bei linksatrialen Drücken < 25 mmHg begünstigen. In der aktuellen Simulation lagen die LA-Drücke nur im kardiogenen Schock und in der ersten Entwöhnung bei 24 – 27 mmHg und könnten somit – übertragen auf den klinischen Verlauf – innerhalb der ersten Tage ein Lungenödem begünstigen. In der zweiten Erholungsphase und Entwöhnung und damit klinisch erst nach mehreren Tagen lagen die Werte dagegen um 20 mmHg bzw. geringer. In dieser Phase wäre die Entstehung eines Lungenödems höchstwahrscheinlich ausgeschlossen. Konstruktionsbedingt durch das hämostatische Ventil konnte die lange Kanüle nur bis zur dritten Kanülenposition unterhalb des Aortenisthmus vorgeschoben werden, theoretisch wäre bei vorhandener Kanülenlänge von 55 cm eine zusätzliche vierte Position im Aortenbogen möglich. Dies kann zumindest rechnerisch durch Extrapolation der vorhandenen Werte simuliert werden. Bei einer vereinfachten Annahme einer linearen Beziehung von Kanülenposition und Druck ergibt sich somit ein LA-Druck von 28 mmHg im kardiogenen Schock, der die

gemessenen Ergebnisse nochmals deutlich übertrifft. Somit würde eine Kanülenposition im Aortenbogen die Ödembildung innerhalb der ersten Tage möglicherweise nochmals verstärken.

4.3.3 Linksventrikuläre Belastung durch eine proximale Kanülenposition

Während eine Umverteilung der Flüsse experimentell bereits untersucht wurde (51), fand eine Bewertung der Ventrikelbelastung bisher vor allem durch rechnerische Simulation statt. Experimentelle Untersuchungen mit hohen Fallzahlen liegen nicht vor. Bei der Simulation eines linksventrikulären Versagens mit massiv eingeschränkter Kontraktilität, einem Cardiac Index von $1,7 \text{ l/min/m}^2$ und einem pulmonalkapillären Verschlussdruck von 30 mmHg führte eine femoral-retrograde ECLS dann zu einem adäquaten Perfusionsdruck. Das Schlagvolumen nahm in diesem Rahmen ab, trotz normalem Perfusionsdruck und Gefäßwiderstand nahmen das linksventrikulär enddiastolische Volumen um ca. 15 ml von 85 auf 100 ml zu, die enddiastolischen Drücke erhöhten sich um ca. 10 mmHg von 20 auf 30 mmHg. Die ECLS sorgte zwar für Druck, führt aber zu einer höheren linksventrikulären Belastung. (31) Die Autoren postulierten anhand dieser Daten einen kausalen Zusammenhang zwischen dem retrograden Fluss und einer Erhöhung der linksventrikulären Nachlast. Theoretisch-physiologische Übersichtsarbeiten zur linksventrikulären Belastung zeigten ebenfalls übereinstimmend eine Zunahme des enddiastolischen Druckes und Volumens bei bestehender extrakorporaler Unterstützung. (22, 33, 87, 115) Im Gegensatz dazu konnten Ostadal et al. in einer tierexperimentellen Studie mit induziertem LV-Versagen mit zunehmendem ECLS-Fluss keine signifikanten Änderungen enddiastolischer Drücke und Volumina feststellen. Ausschließlich das endsystolische Volumen und die Schlagarbeit nahmen zu, während die LVEF, das Schlagvolumen und vor allem der Flussanteil des nativen Kreislaufs abnahmen. (79) In früheren Arbeiten konnte eine deutliche Abnahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit des LV nach ECLS-Exposition festgestellt werden, die ECLS-Zeit war in dieser Studie allerdings auf 5 min beschränkt. (85) Bezüglich der Flussvektoren konnten Schiller (94) et al. tierexperimentell ebenfalls zeigen, dass die LVEF, die Schlagarbeit und die Druckanstiegsgeschwindigkeit durch die ECLS abnahmen, aber absolut unabhängig von einer antegraden oder retrograden Kanülierung mit deutlich unterschiedlichen Strömungen im arteriellen Gefäßbaum waren. Somit sind die in den Simulationen und den Übersichtsarbeiten postulierten linksventrikulären Veränderungen während ECLS nicht komplett übereinstimmend. In der vorliegenden Kreislaufsimulation nahmen die linksventrikulären Drücke und Volumina durch eine veränderte Kanülenposition in

geringerem Maße gegenüber den bereits publizierten Daten zu. Der enddiastolische Druck erhöhte sich bei einer thorakalen Kanülenposition um 3 – 4 mmHg, was etwa 30 – 40 % der 10 mmHg Druckzunahme der eingangs beschriebenen Simulation von Broome et al. mit und ohne ECLS entsprach. (20) Zusätzlich konnte eine auffällige Abnahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im kardiogenen Schock beobachtet werden. Im Gegensatz zu den publizierten Daten blieben die linksventrikulären Volumina unabhängig von der Kanülenposition. Insgesamt führte eine proximale Positionierung der Kanüle zu erhöhten linksventrikulären Drücken, die trotz der geringen absoluten Änderungen zum bereits bekannten Kontext der linksventrikulären Belastung passen. Analog zur Flussumverteilung könnte auch hier eine extrapolierte Kanülenposition die enddiastolischen Drücke nochmals erhöhen. Bei unverändertem Blutdruck könnte so eine thorakale Position der arteriellen Kanüle trotz nur geringer absoluter Druckanstiege zu 50 – 60 % dem Effekt einer linksventrikulären ECLS-Belastung entsprechen.

4.3.4 Kanülenposition und Blutflussgeschwindigkeiten in der Aorta und nachgeordneten Ästen

Die Strömungsgeschwindigkeit der arteriellen Kanüle zeigte in allen Stadien des Kreislaufversagens und allen Kanülenpositionen jeweils hohe negative Werte in direkter Nähe des Kanülenaustritts, der mit der bereits beschriebenen höheren kinetischen Energie der Kanülenströmung korrespondierte. Ein verlustfreier Erhalt der hohen kinetischen Energie, wie er vereinfacht bei der Kraftauswirkung eines Düsenstrahls auf eine Wand auftritt, konnte hier nicht beobachtet werden. Nach 10 – 15 cm distal zur Kanülenöffnung reduzierten sich die aortalen Strömungsgeschwindigkeiten deutlich. Somit könnten Trägheitskräfte, wie bei den beschriebenen Jetströmungen im Wasserbecken, die Geschwindigkeiten gegenüber einem freien Düsenstrahl reduzieren. Bei einer thorakalen Kanülenposition würde die Zone mit noch erhaltener hoher Geschwindigkeit und kinetischer Energie allerdings in den Aortenbogen übertragen werden. Die Reichweite des Kanülenjetstrahls von 10 – 15 cm könnte die dennoch vorhandenen linksventrikulären und pulmonalvenösen Druckänderungen erklären. Eine theoretische Verschiebung der Kanüle in den Aortenbogen würde bei noch erhaltener hoher kinetischer Energie nochmals die beschriebenen Druckänderungen erhöhen. Da nach dem Erhaltungssatz von Bernoulli bei gleichbleibendem Volumenstrom eine Geschwindigkeitserhöhung mit einem Druckabfall einhergeht, sind die linksventrikulären Druckänderungen insgesamt aber gering. Die Auswirkungen der numerischen ECMO-Simulationen wurden hier nicht erreicht. Neben den Jetströmungen waren distal des

Kanülenaustritts Zonen mit hoher Pulsatilität zu beobachten, die – ähnlich wie ein Anschlagspuls als Indikator einer Stase (49) – die Wasserscheide anzeigen könnten und sich mit Verschiebung der Kanüle ebenfalls nach proximal verschieben. Zusätzlich zur Wasserscheidenverschiebung traten distal zum Kanülenaustritt Zonen geringer Geschwindigkeiten < 50 cm/s auf, die eine Stasebildung begünstigen können. Neben Geschwindigkeiten und energetischen Überlegungen sind aber vor allem die absoluten Volumenströme für die Sauerstoffverteilung in den Endorganen entscheidend.

Volumenströme in aortalen Endstromgebieten

Während eine aortenbogennahe Kanülenposition den relativen ECLS-Anteil in den supraaortalen Ästen erhöhte, war der absolute Blutfluss in beiden Carotiden während der Erholung und Entwöhnung von der Kanülenposition unabhängig und nur minimal unterschiedlich. Nur im kardiogenen Schock lag der mittlere Blutfluss bei einer aortennahen Kanülenposition um $100 - 150$ ml/min niedriger gegenüber einer abdominalen Position, die Streuung nahm aortenbogennah aber deutlich zu. Die Streuung könnte in der Simulation durch Jetströmungen der Kanüle mit einer Jetlänge von ca. 15 cm und einer damit höheren Turbulenzentwicklung begünstigt worden sein und damit zu Artefakten der ultraschallbasierten Flussmessung geführt haben. Die Koronarflüsse zeigten keine eindeutigen Abhängigkeiten von Kanülenposition bzw. Kreislaufsituation, bei beiden Koronarien traten Flüsse von $150 - 200$ ml/min mit hohen Streuungen auf. Der Fluss in den Nierenarterien nahm mit einer bogennahen Kanülenposition im kardiogenen Schock um ca. 20% ab, in allen anderen Kreislaufstadien traten nur minimale Änderungen mit hoher Streuung auf. Das Fehlen autoregulativer Prozesse der arteriellen Strombahn in der vorliegenden Simulation macht die absoluten Flussveränderungen mechanisch plausibel, da die peripheren Gefäßwiderstände von der Kanülenposition unabhängig waren und auch innerhalb der verschiedenen Kreislaufstadien nicht verändert wurden.

4.3.5 Pulsatilitätskoeffizient

Während sich die linksventrikulären und -atrialen Drücke und die Verteilung der jeweiligen Volumenstromanteile in den supraaortalen Ästen abhängig von der Kanülenposition veränderten, hatte diese zum Teil einen Einfluss auf die Pulsatilität des in Reihe geschalteten Silikonventrikels und des pneumatischen Excor-Antriebsventrikels, die indirekt durch den Pulsatilitätskoeffizient gemessen wurde. Durch den pneumatisch gesteuerten Antrieb der Kunstventrikel kann trotz eines deutlich höheren Antriebsdruckes gegenüber dem resultierenden Blutdruck das Antriebsmedium

Luft durch eine veränderte Nachlast im Gefäßsimulator bzw. durch einen Gegendruck komprimiert werden und somit das Schlagvolumen, den LVAD-Fluss und den resultierenden Pulsatilitätskoeffizienten reduzieren. Pathophysiologisch entsteht eine Nachlasterhöhung primär allerdings durch eine Druckerhöhung bzw. eine Erhöhung der potenziellen Energie. Physiologisch führen nach Westerhof et al. und Mynard et al. die pulsatilen instationären Strömungen der Druck- und Strompulse durch Kaliberänderungen und Gefäßwiderstände zu Wellenreflexionen im arteriellen Gefäßbaum, so dass (1) eine reflektierte Druckpulsquelle ohne Phasenverschiebung als positive Druckwelle den systolischen Blutdruck erhöht und (2) eine reflektierte Strompulsquelle phasenverschoben als negativer Fluss zu einer aortalen Flussminderung führt. (74, 125, 128) Primär werden Druckänderungen bzw. Impedanzerhöhungen als Auslöser für eine Verminderung der linksventrikulären Funktion gesehen, die Auswirkung von Flussänderungen auf die LV-Funktion wurde bisher kaum untersucht. (126, 127) Somit müssten primär Druckänderungen einen Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion haben. Trotz veränderter Kanülenpositionen traten in dieser Simulation allerdings keine Druckveränderungen des arteriellen Mitteldrucks bzw. der Pulsamplitude auf, so dass der mittlere Fluss der Kunstventrikel ebenfalls in allen Kreislaufstadien und allen Positionen trotz einer veränderten Kanülenposition konstant blieb. Dennoch zeigte der Pulsatilitätskoeffizient abhängig von der Kanülenposition teilweise unterschiedliche Werte. Der Pulsatilitätskoeffizient berechnet sich durch das Verhältnis des pulsatilen Flussanteils des nativen Kreislaufs zum kontinuierlichen Flussanteil der extrakorporalen Unterstützung. Vereinfacht könnte der pulsatile Anteil somit mit dem LV-Schlagvolumen korrelieren. Während der späten Erholung hatte die Kanülenposition einen Einfluss auf den Koeffizienten, der sich bei einer aortenbogennahen Kanülenposition deutlich verringerte. Somit scheint das linksventrikuläre enddiastolische Volumen trotz einer in Reihe geschalteten linksatrialen Druckerhöhung verändert und spiegelt die gezeigten Druckveränderungen bzw. -belastungen des LV wider. Dies entspricht den pathophysiologischen Überlegungen zur linksventrikulären Belastung (33, 87, 115), und deckt sich mit den experimentellen Ergebnissen der linksventrikulären Volumina von Ostadal et al., Pyles et al. und Schiller et al. (79, 85, 94)

4.4 Grenzen der Strömungs- und Kreislaufsimulation

Flussumverteilung und Endorganversorgung

Trotz möglicher Auswirkungen auf linksventrikuläre Druck- und Volumenverhältnisse und pulmonale Veränderungen beschränkte sich diese Simulation auf flussmechanische Aspekte, die durch absolute Volumenströme, Geschwindigkeiten sowie Flussverteilungen beschrieben wurden. Veränderungen der Sauerstoffanlieferung der Endorgane können hier deswegen nur abgeleitet werden, laborchemische Äquivalente einer adäquaten bzw. nicht ausreichenden Organversorgung sind mit Blutersatzlösungen und fehlendem Energieumsatz der einzelnen Organe nicht möglich.

Autoregulation

Eine fehlende Autoregulation der Endorganversorgung im EMPACs-Kreislaufsimulator könnte die Übertragung der beobachteten Volumenstromänderungen auf die klinische Praxis deutlich verändern. Die beobachtete Reduktion der viszeralen und supraaortalen Volumenströme bei einer thorakalen Kanülenposition könnte klinisch möglicherweise nicht auftreten. In der klinischen Realität könnten die simulierten Blutflussveränderungen durch die vorhandene zerebrale bzw. renale Autoregulation des Blutflusses in den Endorganen kompensiert werden und nicht den simulierten Ergebnissen gleichen.

Einfluss der Reihenschaltung und Kinetik des Excor- und Silikonventrikels auf die linksventrikuläre Herzmechanik

Die Reihenschaltung des vorgeschalteten aktiven Excor-Antriebsventrikels mit dem nachgeschalteten passiven Silikonventrikel war zur Erzeugung des Blutflusses notwendig und ermöglichte so aber auch eine Bewertung der Ventrikelmechanik. Durch den Erhalt der Ventrikelmorphologie konnten mögliche flussmechanische Auswirkungen auf ventrikuläre Drücke und Volumina untersucht werden. Die vom Excor-Ventrikel erzeugte Systole würde in dem nachgeschalteten passiven Silikonventrikel allerdings durch die fehlende systolische Kontraktion nicht zu einem isovolumetrischen Druckanstieg, sondern zu einem gleichzeitigen Druck- und Volumenanstieg führen. Diese dyssynchrone Dilatation konnte durch eine um den Ventrikel angebrachte zusätzliche Blutdruckmanschette verhindert werden. Die Manschette komprimierte bzw. entleerte sich synchron durch den Sog und Treibdruck des Excor-Ventrikels und verhinderte den systolischen Volumenanstieg. Mechanisch wurde die Manschette aber nicht für schnelle Volumenänderungen konstruiert, so dass Systole und Diastole im Silikonventrikel verzögert und langsamer auftraten. Zusätzlich fehlten sowohl im

Antriebs- als auch im Silikonventrikel die Vorhöfe, die das diastolische Füllungsverhalten veränderten. Die Diastole des Antriebsventrikels wurde deswegen durch einen aktiven Sog erzeugt und ermöglichte über die Verbindung zum Pulmonalkreislauf eine zügige Füllung. Die diastolische Füllung des Silikonventrikels ist wegen der vorgeschalteten verschließenden Klappe des Antriebsventrikels kaum möglich. Der retrograde Sog des Silikonventrikels konnte diese aber in geringem Maße öffnen und eine deutlich verzögerte und späte diastolische Füllungen auslösen. Dies könnte die spätdiastolische Füllung in den Arbeitsdiagrammen aller vier Phasen des Kreislaufversagens dieser Simulation erklären. Zusätzlich schränkte die unveränderbare Kontraktilität des passiven Silikonventrikels, die mit den veränderbaren Schlagvolumina des Antriebsventrikel kombiniert wurden, die Druck- und Volumenänderungen deutlich ein. Somit kann die Herzmechanik bezüglich der Volumina nur unter Vorbehalt bewertet werden, während die beobachteten Druckänderungen mit anderen Auswirkungen der Kanülenpositionierung korrespondieren.

4.5 Ausblick

Die physikalische Kreislaufsimulation mit ihren erhaltenen anatomischen Strukturen ermöglicht eine mehrdimensionale und systematische Bewertung der Interaktionen und Folgen konkurrierender Kreisläufe, sie kann zur Verbesserung der Strömungsverteilung beitragen und indirekt mögliche Endorganbelastungen durch Druck- und/oder Volumenveränderungen aufzeigen. (19) Eine zusätzliche Impedanz- und Spektralanalyse der pulsatilen Strömungen beider Kreisläufe würde eine Separation der ante- und retrograden Teilströme und eine ausführlichere Nachlastbestimmung ermöglichen. Die Impedanz als Nachlastäquivalent des linken Ventrikels wurde bereits früh diskutiert (72), während einer mechanischen Unterstützung wurde die Impedanz bisher aber nicht systematisch untersucht. Die Verbindung der klinischen Impedanzanalyse mit der EMPACs-Simulation könnte deren Aussagekraft erweitern.

4.6 Schlussfolgerung

Eine mechanische Kreislaufunterstützung mit einer retrograden arteriellen Kanülierung führt durch die Kollision der retrograden Flussfront mit dem nativen Kreislauf zu der Wasserscheidenproblematik, die sich bei einer meist vorliegenden pulmonalen Gasaustauschstörung klinisch als Harlekinsyndrom zeigt. Zusätzlich ist die retrograde Flussfront mit einer linksventrikulären Druck- und Volumenerhöhung verbunden und kann eine pulmonale Stauung begünstigen. Zur Verbesserung der Sauerstoffanlieferung in der oberen Körperhälfte könnten längere Kanülen deswegen alternativ in der

abdominellen oder thorakalen Aorta positioniert werden und eine Verschiebung der Wasserscheide auslösen. Strömungsmechanisch sind die Leistungseinbußen dieser längeren Kanülen vertretbar. Eine thorakale Position der arteriellen Kanüle verschob in der vorliegenden Simulation tatsächlich die Wasserscheide während des kardiogenen Schocks und der ersten Erholung in Richtung des Aortenbogens, so dass der ECLS-Flussanteil in den supraaortalen Ästen zunahm. Dies kann mit einer verbesserten zerebralen Sauerstoffanlieferung verbunden sein und würde eine thorakale Positionierung der Kanüle rechtfertigen. Der veränderten Flussverteilung steht aber während des kardiogenen Schocks und der ersten Erholung eine auffällige enddiastolische Druckerhöhung des linken Ventrikels gegenüber. Zusätzlich korrespondieren diese Effekte mit einer statistisch auffälligen pulmonalvenösen Druckerhöhung, die eine pulmonale Stauung während ECLS begünstigen bzw. verlängern könnte. In der klinischen Praxis muss sorgfältig abgewogen werden, ob eine verbesserte Sauerstoffanlieferung eine erhöhte linksventrikuläre Belastung und pulmonale Stauung rechtfertigen kann.

5. Zusammenfassung

Die extrakorporale Unterstützung (ECLS) ermöglicht beim akuten Herzversagen eine kardiopulmonale Unterstützung und hämodynamische Stabilität. Die Kollision beider gegenläufigen nativen und extrakorporalen Flüsse führt aber zu einer Wasserscheide in der Aorta mit erhöhter linksventrikulärer Nachlast. Eine pulmonale Gasaustauschstörung resultiert außerdem bei verbleibender linksventrikulärer Aktivität in einer inhomogenen Sauerstoffanlieferung mit reduzierter Sauerstoffversorgung der Endorgane. Eine thorakale Position der arteriellen Kanüle könnte die Wasserscheide proximal verschieben und so die Sauerstoffanlieferung der supraaortalen Äste erhöhen. Auswirkungen auf die linksventrikuläre Mechanik und pulmonale Funktion sind nicht bekannt. Mit einer zweistufigen experimentellen Studie wurde die hydrodynamische Leistung längerer arterieller Kanülen bewertet und mit einer In-vitro-Simulation die Auswirkungen verschiedener aortaler Kanülenpositionen auf die kardiovaskuläre Flussdynamik untersucht.

Druckabfall, Turbulenzentwicklung und Energieverlust langer arterieller Kanülen wurden mit einer hydrodynamischen Testkammer bewertet. Die kardiovaskuläre Strömungsdynamik wurde mit einem Modellkreislauf getestet, der aus zwei aortalen und venösen Gefäßmodellen bestand, die an ein ECLS-System mit femoraler Kanülierung konnektiert waren. Vier Stufen des Herzversagens und der entsprechenden extrakorporalen Unterstützung (kardiogener Schock, frühe und späte Erholung, Entwöhnung) wurden mit einer iliacalen, abdominalen und thorakalen Kanülenposition in der Aorta kombiniert. Die kardiovaskuläre Flussdynamik umfasste die Messung der aortalen Flussverteilung, der Flussgeschwindigkeit, der Druckänderungen und der Druckvolumenschleifen zur Beschreibung der Herzmechanik.

Obwohl eine längere Kanüle zu einem erhöhten Druckabfall führte, waren Turbulenzentwicklung und Energieverlust akzeptabel. Eine thorakale Kanülenposition erhöhte signifikant den Anteil des ECLS-Flusses in den supraaortalen Ästen, erhöhte aber auch den linksventrikulären enddiastolischen sowie den pulmonalvenösen Druck. Der positive Effekt einer proximal verschobenen Wasserscheide durch eine thorakale Kanülenposition könnte mit einer höheren Sauerstoffzufuhr in den supraaortalen Ästen zusammenhängen und die ECLS-assoziierte Mortalität und Morbidität deutlich beeinflussen. Die verbesserte Flussverteilung im Oberkörper geht jedoch mit einer erhöhten linksventrikulären Nachlast und höheren Füllungsdrücken einher. Der höhere pulmonalvenöse Druck kann mit einer verstärkten pulmonalen Stauung verbunden sein. Klinisch muss sorgfältig abgewogen werden, ob eine verbesserte Sauerstoffversorgung eine erhöhte ventrikuläre Nachlast und pulmonale Stauung rechtfertigt.

Extracorporeal life support (ECLS) during acute heart failure provides cardiopulmonary support and hemodynamic stability. However, the collision of the two opposing native and extracorporeal flows results in a watershed in the aorta with increased left ventricular afterload. The residual left ventricular activity accompanied by a disturbed pulmonary gas exchange further results in an inhomogeneous flow distribution with reduced end organ oxygen delivery. A thoracic position of the arterial cannula could shift the watershed proximally, increasing oxygen delivery to the supraaortic branches. Effects on left ventricular mechanics and pulmonary function are unknown. A two-stage experimental study with a test chamber and an in vitro simulation was used to evaluate the hydrodynamic performance of longer arterial cannulae, and to investigate the effects of different aortic cannula positions on cardiovascular flow dynamics.

Pressure drop, turbulence development, and energy loss of long arterial cannulas were evaluated with a hydrodynamic test chamber. Cardiovascular flow dynamics were tested with a mock circulatory loop (MCL) consisting of two aortic and venous vascular models connected to an ECLS system with femoral cannulation. Four stages of heart failure and corresponding extracorporeal support (cardiogenic shock, early and late recovery, weaning) were combined with an iliacal, abdominal, and thoracic cannulation position in the aorta. Cardiovascular flow dynamics included measurement of aortic flow distribution, flow velocity, pressure changes, and pressure volume loops to describe cardiac mechanics.

Although a longer cannula resulted in an increased pressure drop, turbulence development and energy loss were acceptable. A thoracic cannula position significantly increased the proportion of ECLS flow in the supraaortic branches but also increased left ventricular end-diastolic and pulmonary venous pressure.

The beneficial effect of a proximally shifted watershed by a thoracic cannulation position might be related to a higher oxygen delivery in the supraaortic branches and markedly affect ECLS-associated mortality and morbidity. However, the improved flow distribution in the upper body is associated with increased left ventricular afterload and higher filling pressures. The higher pulmonary venous pressure may be associated with increased pulmonary congestion. Clinically, careful consideration must be given to whether improved oxygen delivery warrants increased ventricular afterload and pulmonary congestion.

6. Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under curve
CI	Cardiac index
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EDP	Enddiastolic pressure
EDV	Enddiastolic velocity
EMPACs	E xploration of the M ixing P henomena during interaction of Internal and External C irculations
ESP	Endsystolic pressure
ESV	Endsystolic volume
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
F	French
FKDS	Farbkodierte Dopplersonografie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
KOF	Körperoberfläche
LAP	Linksatrialer Druck
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Left ventricular assist device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MKU	Mechanische Kreislaufunterstützung
NO	Stickstoffmonoxid
PAP	Pulmonalarterieller Druck

PI	Pulsatilitätsindex
PSP	Peak systolic pressure
PSV	Peak systolic velocity
PV-Loop	Pressure volume loop
PVC	Polyvinylchlorid
RVAD	Right ventricular assist device
TAMV	Time averaged mean velocity
VAD	Ventricular assist device
ZVD	Zentralvenöser Druck

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	Verschiebung der Druck-Volumenschleifen unter ECLS	12
2	Simulation der LV-Belastung unter ECLS	12
3	Schematische Darstellung und geometrische Maße des Strömungsrohres	21
4	Aufbau des Kreislaufsimulators	26
5	Platzierung des großlumigen hämostatischen Ventils an der A. femoralis zur Aufnahme und Positionierung der arteriellen Kanüle	27
6	Schematische Darstellung der Positionen der 55 cm Kanüle in der Aorta	28
7	Schematische Darstellung der Abstrommessung	29
8	Schematische Darstellung der vier Messsegmente für die FKDS in der Aorta	31
9	Schematische Darstellung aller Messverfahren	32
10	Druckabfall der 25 und 55 cm Kanülen unter drei verschiedenen Blutersatzflüssigkeiten	34
11	M-Zahl der 25 und 55 cm Kanülen in Abhängigkeit vom Druckabfall	35
12	Zusammenhang zwischen Reynoldszahl und Euler-Zahl der 25 und 55 cm Kanülen	36
13	ECLS-Anteil der supraaortalen Äste in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	38
14	Linksatriale Drücke in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	39
15	Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck-Volumen-Arbeit in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	40
16	Enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	41
17	Endsystolischer Druck und endsystolisches Volumen in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	41
18	Linksventrikuläre Druck-Volumen-Schleifen in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	42
19	TAMV in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszenerarien	43

20	PSV in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	44
21	EDV in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	44
22	Pulsatilitätsindex in der Aorta in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	45
23	TAMV der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	45
24	PSV der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	45
25	EDV der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	46
26	Pulsatilitätsindex der Aa. carotides communes und Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	46
27	Flüsse der Koronarien in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	47
28	Flüsse der Aa. carotides communes in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	47
29	Flüsse der Aa. renales in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	48
30	Pulsatilitätskoeffizient in Abhängigkeit von Kanülenposition und Kreislaufszzenarien	49

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
1	Zusammensetzung der Testflüssigkeiten der Strömungssimulation	22
2	Zusammensetzung der Blutäquivalentlösung des Kreislaufsimulators	25
3	Hämodynamische Parameter der vier Stadien des Kreislaufversagens in Kombination mit ECLS	37

6.4 Literaturverzeichnis

1. Alexis-Ruiz A, Ghadimi K, Raiten J, Mackay E, Laudanski K, Cannon J et al. Hypoxia and Complications of Oxygenation in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33(5):1375–81. doi: 10.1053/j.jvca.2018.05.028.
2. Alwardt CM, Patel BM, Lowell A, Dobberpuhl J, Riley JB, DeValeria PA. Regional perfusion during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a case report and educational modules on the concept of dual circulations. *J Extra Corpor Technol* 2013; 45(3):187–94.
3. Amarelli C, Musumeci F, Loforte A, Montalto A, Di Franco S, Hernandez-Montfort J. Flow Optimization, Management, and Prevention of LV Distention during VA-ECMO. In: S. Firstenberg M, Hrsg. *Advances in Extra-corporeal Perfusion Therapies*: intechopen; 2019.
4. Angleitner P, Röggl M, Laufer G, Wiedemann D. Watershed of veno-arterial extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50(4):785. doi: 10.1093/ejcts/ezw185.
5. Avgerinos DV, DeBois W, Voevidko L, Salemi A. Regional variation in arterial saturation and oxygen delivery during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Extra Corpor Technol* 2013; 45(3):183–6.
6. Baan J, van der Velde ET, Bruin HG de, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 1984; 70(5):812–23. doi: 10.1161/01.cir.70.5.812.
7. Baan J, van der Velde ET, Steendijk P. Ventricular pressure-volume relations in vivo. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl E:2–6. doi: 10.1093/eurheartj/13.suppl_e.2.
8. Back LH, Gordon DG, Ledbetter DC, Selzer RH, Crawford DW. Dynamical relations for left ventricular ejection: flow rate, momentum, force and impulse. *J Biomech Eng* 1984; 106(1):54–61. doi: 10.1115/1.3138457.
9. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, Whitehill JL. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *Ann Thorac Surg* 1970; 10(4):354–63. doi: 10.1016/s0003-4975(10)65613-5.
10. Barth T, Grieshaber P, Bongert M, Böning A, Fiebich M, Krombach GA et al. In-vitro-Messungen zum Einfluss linksventrikulär entlastender Mikroaxialpumpen

während ECLS auf die Strömungsverteilung supraaortaler Äste. *Kardiotechnik* 2018; 27(S01):11–2.

11. Bartlett RH. The development of prolonged extracorporeal circulation. In: Arensman RM, Cornish JD, Hrsg. *Extracorporeal Life Support*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. S. 31–41.
12. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R et al. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation* 2020; 141(11):877–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042173.
13. Bastos MB, Burkhoff D, Maly J, Daemen J, Uil CA den, Ameloot K et al. Invasive left ventricle pressure-volume analysis: overview and practical clinical implications. *Eur Heart J* 2020; 41(12):1286–97. doi: 10.1093/eurheartj/ehz552.
14. Beck L, Burg MC, Heindel W, Schülke C. Extrakorporale Membranoxygenierung bei Erwachsenen – Varianten, Komplikationen unter Therapie und die Rolle der radiologischen Diagnostik. *Rofo* 2017; 189(2):119–27. doi: 10.1055/s-0042-118885.
15. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36(3):941–52. doi: 10.1097/CCM.0B013E318165BABB.
16. Benditt DG, Goldstein M, Sutton R, Yannopoulos D. Dispatcher-directed bystander initiated cardiopulmonary resuscitation: a safe step, but only a first step, in an integrated approach to improving sudden cardiac arrest survival. *Circulation* 2010; 121(1):10–3. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181cd3c9f.
17. Böckh P von, Saumweber C. Fluidmechanik. In: P B von, Saumweber C, Hrsg. *Fluidmechanik Einführendes Lehrbuch*. 3. Aufl. Berlin: Springer Vieweg; 2013. S. 79–104.
18. Bohl W, Elmendorf W. Inkompressible Strömungen. In: *Technische Strömungslehre*. 14. Aufl. Würzburg: Vogel Fachbuch; 2014. S. 97–100.
19. Bongert M, Gehron J, Geller M, Böning A, Grieshaber P. In silico study of the dynamic interaction between extracorporeal circulation and native circulation. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018; 4(1):55–8. doi: 10.1515/cdbme-2018-0014.

20. Broomé M, Donker DW. Individualized real-time clinical decision support to monitor cardiac loading during venoarterial ECMO. *J Transl Med* 2016; 14:4. doi: 10.1186/s12967-015-0760-1.
21. Buchtele N, Staudinger T, Schwameis M, Schörghofer C, Herkner H, Hermann A. Feasibility and safety of watershed detection by contrast-enhanced ultrasound in patients receiving peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care* 2020; 24(1):126. doi: 10.1186/s13054-020-02849-y.
22. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(23):2663–74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.017.
23. Chaothawee L. Diagnostic approach to assessment of valvular heart disease using magnetic resonance imaging, part II: a practical approach for native and prosthetic heart valve stenosis. *Heart Asia* 2012; 4(1):171–5. doi: 10.1136/heartasia-2012-010124.
24. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu I-H, Chen RJ-C et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(2):197–203. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02716-x.
25. Colombier S, Quessard A, Mastroianni C, Schmidt M, Amour J, Leprince P et al. Benefits of Impella and Peripheral Veno-Arterial Extra Corporeal Life Support Alliance. *ASAIO J* 2019; 65(8):837–44. doi: 10.1097/MAT.0000000000000922.
26. Delius RE, Montoya JP, Merz SI, McKenzie J, Snedecor S, Bove EL et al. New method for describing the performance of cardiac surgery cannulas. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(2):278–81. doi: 10.1016/0003-4975(92)91333-5.
27. Dennis C. Certain methods for artificial support of the circulation during open intracardiac surgery. *Surg Clin North Am* 1956:423–36. doi: 10.1016/s0039-6109(16)34837-x.
28. Deutsche Gesellschaft für Thorax,- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). S3 Leitlinie Extrakorporale Zirkulation (ECLS / ECMO), Einsatz bei Herz-und Kreislaufversagen; 2020 [Stand: 30.06.2022].
29. Deutsches Institut für Normung e.V. DIN-ISO 1319-3:1996-05 Grundlagen der Meßtechnik - Teil 3: Auswertung von Messungen einer einzelnen Meßgröße, Meßunsicherheit. Berlin: Beuth Verlag GmbH; 1996 1996-05.

30. Dobell AR, Galva R, Sarkozy E, Murphy DR. Biological evaluation of blood after prolonged recirculation through film and membrane oxygenators. *Ann Surg* 1965; 161(4):617–22. doi: 10.1097/00000658-196504000-00023.
31. Donker DW, Brodie D, Henriques JPS, Broomé M. Left Ventricular Unloading During Venous-Arterial ECMO: A Simulation Study. *ASAIO J* 2019; 65(1):11–20. doi: 10.1097/MAT.0000000000000755.
32. Donovan FM. Design of a hydraulic analog of the circulatory system for evaluating artificial hearts. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1975; 3(4):439–49. doi: 10.3109/10731197509118635.
33. Doshi D, Burkhoff D. Cardiovascular Simulation of Heart Failure Pathophysiology and Therapeutics. *J Card Fail* 2016; 22(4):303–11. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.12.012.
34. Drake RE, Doursout MF. Pulmonary edema and elevated left atrial pressure: four hours and beyond. *News Physiol Sci* 2002; 17(6):223–6. doi: 10.1152/nips.01399.2002.
35. Durinka JB, Bogar LJ, Hirose H, Brehm C, Koerner MM, Pae WE et al. End-organ recovery is key to success for extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to implantable left ventricular assist device. *ASAIO J* 2014; 60(2):189–92. doi: 10.1097/MAT.0000000000000043.
36. Elliott A, Dahyia G, Kalra R, Alexy T, Bartos J, Kosmopoulos M et al. Extracorporeal Life Support for Cardiac Arrest and Cardiogenic Shock. *US Cardiology Review* 2021;15:e23. 2021; 15. doi: 10.15420/usc.2021.13.
37. Eurostat. Deaths due to coronary heart diseases in the EU; 2020 [Stand: 09.10.2023]. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/de/web/products-eurostat-news/-/edn-20200928-1>.
38. Eurostat. Causes of death statistics; 2023 [Stand: 09.10.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics.
39. Ezad SM, Ryan M, Donker DW, Pappalardo F, Barrett N, Camporota L et al. Unloading the Left Ventricle in Venous-Arterial ECMO: In Whom, When, and How? *Circulation* 2023; 147(16):1237–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062371.
40. Feher J. Regulation of Perfusion. In: Feher J, Hrsg. *Quantitative Human Physiology*. 2. Aufl. Boston: Academic Press; 2012. S. 589–98.

41. Fiore A, Gueldich M, Derbel H, Piscitelli M. Aortic thrombosis due to a competitive blood flow with double mechanical circulatory assistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; 58(1):202. doi: 10.1093/ejcts/ezaa015.
42. Fisser C, Armbrüster C, Wiest C, Philipp A, Foltan M, Lunz D et al. Arterial and venous vascular complications in patients requiring peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:960716. doi: 10.3389/fmed.2022.960716.
43. Ganushchak YM, Kurniawati ER, Maessen JG, Weerwind PW. Peripheral cannulae selection for veno-arterial extracorporeal life support: a paradox. *Perfusion* 2020; 35(4):331–7. doi: 10.1177/0267659119885586.
44. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1789–858. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7.
45. Gehron J, Bongert M, Böning A, Grieshaber P. Should we be concerned about combining extracorporeal support and mechanical left ventricular unloading?†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 59(1):286–7. doi: 10.1093/ejcts/ezaa225.
46. Gehron J, Schuster M, Rindler F, Bongert M, Böning A, Krombach G et al. Watershed phenomena during extracorporeal life support and their clinical impact: a systematic in vitro investigation. *ESC Heart Fail* 2020; 7(4):1850–61. doi: 10.1002/ehf2.12751.
47. Gehron J, Zirbes J, Bongert M, Schäfer S, Fiebich M, Krombach G et al. Development and Validation of a Life-Sized Mock Circulatory Loop of the Human Circulation for Fluid-Mechanical Studies. *ASAIO J* 2019; 65(8):788–97. doi: 10.1097/MAT.0000000000000880.
48. Gibbon JA. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med* 1954; 37:171.
49. Goldyn GL. *Praxishandbuch Angiographie: Spektrum der Diagnostik und Interventionen*. 2. Aufl. 2008. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
50. Guihaire J, Haddad F, Hoppenfeld M, Amsallem M, Christle JW, Owyang C et al. Physiology of the Assisted Circulation in Cardiogenic Shock: A State-of-the-Art Perspective. *Can J Cardiol* 2020; 36(2):170–83. doi: 10.1016/j.cjca.2019.11.002.

51. Güre Ö, Grieshaber P, Bongert M, Böning A, Fiebich M, Krombach G et al. Einfluss einer Mikroaxialpumpe auf aortale Blutströmungen bei femoralem extrakorporalem Life Support System (ECLS) und kardiogenem Schock – Untersuchungen an einem Kreislaufsimulator. *Kardiotechnik* 2018; 27(4):103–8.
52. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 1972; 34(1):13–46. doi: 10.1146/annurev.ph.34.030172.000305.
53. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
54. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(8):933–44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
55. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003; 107(24):2998–3002. doi: 10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2.
56. Hosmane SR, Barrow T, Ashworth A, Smith E. Extracorporeal membrane oxygenation: a radiologists' guide to who, what and where. *Clin Radiol* 2015; 70(5):e58-66. doi: 10.1016/j.crad.2015.01.006.
57. Jansen-Park S-H, Mahmood MN, Müller I, Turnhoff LK, Schmitz-Rode T, Steinseifer U et al. Effects of Interaction Between Ventricular Assist Device Assistance and Autoregulated Mock Circulation Including Frank-Starling Mechanism and Baroreflex. *Artif Organs* 2016; 40(10):981–91. doi: 10.1111/aor.12635.
58. Javidfar J, Brodie D, Costa J, Miller J, Jurrado J, LaVelle M et al. Subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2012; 58(5):494–8. doi: 10.1097/MAT.0b013e318268ea15.
59. Kammermeyer K. Silicone Rubber as a Selective Barrier. *Ind Eng Chem* 1957; 49(10):1685–6. doi: 10.1021/ie50574a024.
60. Korczak D, Dietl M, Steinhauser G. Effectiveness of programmes as part of primary prevention demonstrated on the example of cardiovascular diseases and the

metabolic syndrome. *GMS Health Technol Assess* 2011; 7:Doc02. doi: 10.3205/hta000093.

61. Kotseva K, Backer G de, Bacquer D de, Rydén L, Hoes A, Grobbee D et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(4):370–9. doi: 10.1177/2047487320908698.
62. Lee, W. H., Jr., Hairston P. Structural effects on blood proteins at the gas-blood interface. *Fed Proc* 1971; 30(5):1615–22.
63. Lee, W. H., Jr., Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney, J. V., Jr. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50:29–39.
64. Lim HS, Howell N, Ranasinghe A. Extracorporeal Life Support: Physiological Concepts and Clinical Outcomes. *J Card Fail* 2017; 23(2):181–96. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.10.012.
65. Liu Y, Allaire P, Wood H, Olsen D. Design and initial testing of a mock human circulatory loop for left ventricular assist device performance testing. *Artif Organs* 2005; 29(4):341–5. doi: 10.1111/j.1525-1594.2005.29058.x.
66. Lotz C, Muellenbach RM. Extrakorporale Membranoxygenierung. *Anästh Intensivmed* 2018; 59:316–25. doi: 10.19224/ai2018.316.
67. Luciani N, Anselmi A, Glieca F, Lauria G, Geest R de, Possati G. Femoral cannulation with long arterial cannula in aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(2):e45-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.018.
68. Lurie KG, Nemergut EC, Yannopoulos D, Sweeney M. The Physiology of Cardiopulmonary Resuscitation. *Anesth Analg* 2016; 122(3):767–83. doi: 10.1213/ANE.0000000000000926.
69. Malinowski D, Fournier Y, Horbach A, Frick M, Magliani M, Kalverkamp S et al. Computational fluid dynamics analysis of endoluminal aortic perfusion. *Perfusion* 2023; 38(6):1222–9. doi: 10.1177/02676591221099809.
70. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

71. Mills RM. The heart failure frequent flyer: an urban legend. *Clin Cardiol* 2009; 32(2):67–8. doi: 10.1002/clc.20404.
72. Milnor WR. Arterial impedance as ventricular afterload. *Circ Res* 1975; 36(5):565–70. doi: 10.1161/01.res.36.5.565.
73. Montoya JP, Merz SI, Bartlett RH. A standardized system for describing flow/pressure relationships in vascular access devices. *ASAIO Trans* 1991; 37(1):4–8. doi: 10.1097/00002480-199101000-00003.
74. Mynard JP, Kondiboyina A, Kowalski R, Cheung MMH, Smolich JJ. Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. *Front Physiol* 2020; 11:1085. doi: 10.3389/fphys.2020.01085.
75. Napp LC, Brehm M, Kühn C, Schäfer A, Bauersachs J. Heart against veno-arterial ECMO: Competition visualized. *Int J Cardiol* 2015; 187:164–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.311.
76. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(4):283–96. doi: 10.1007/s00392-015-0941-1.
77. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
78. Nishihara T, Kudamatsu N, Hamada T, Nakata Y, Yamamoto W, Nandate H et al. A case report of thrombotic complete obstruction of the ascending aorta as a complication of Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support: steps to prevent thrombosis. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15(1):185. doi: 10.1186/s13019-020-01239-3.
79. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M et al. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Transl Med* 2015; 13(1):266. doi: 10.1186/s12967-015-0634-6.
80. Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, Bolognese L. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020; 25(1):53–65. doi: 10.1007/s10741-019-09831-z.
81. Panchal AR, Berg KM, Hirsch KG, Kudenchuk PJ, Del Rios M, Cabañas JG et al. 2019 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support: Use of Advanced Airways, Vasopressors, and Extracorporeal

- Cardiopulmonary Resuscitation During Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2019; 140(24):e881-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000000732.
82. Paulsen MJ, Orizondo R, Le D, Rojas-Pena A, Bartlett RH. A simple, standard method to characterize pressure/flow performance of vascular access cannulas. *ASAIO J* 2013; 59(1):24–9. doi: 10.1097/MAT.0b013e3182746401.
 83. Pillai AK, Bhatti Z, Bosserman AJ, Mathew MC, Vaidehi K, Kalva SP. Management of vascular complications of extra-corporeal membrane oxygenation. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8(3):372–7. doi: 10.21037/cdt.2018.01.11.
 84. Prasad K. Current Status of Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Coronary Artery Disease. *Int J Angiol* 2021; 30(3):177–86. doi: 10.1055/s-0041-1731273.
 85. Pyles LA, Gustafson RA, Fortney J, Einzig S. Extracorporeal membrane oxygenation induced cardiac dysfunction in newborn lambs. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 3(6):625–34. doi: 10.1007/s12265-010-9215-5.
 86. Ramnarine KV, Nassiri DK, Hoskins PR, Lubbers J. Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24(3):451–9. doi: 10.1016/s0301-5629(97)00277-9.
 87. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail* 2018; 11(9):e004905. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004905.
 88. Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23(7 Suppl 4):IV4-8. doi: 10.1002/clc.4960230703.
 89. Reul H, Tesch B, Schoenmackers J, Effert S. Hydromechanical simulation of systemic circulation. *Med Biol Eng* 1974; 12(4):431–6. doi: 10.1007/BF02478598.
 90. Richter F, Leder A. Wechselwirkungen runder Düsenfreistrahlen mit ebenen Wänden. Braunschweig; 2006. (Fachtagung “Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik”).
 91. Roumy A, Liaudet L, Rusca M, Marcucci C, Kirsch M. Pulmonary complications associated with veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: a comprehensive review. *Crit Care* 2020; 24(1):212. doi: 10.1186/s13054-020-02937-z.

92. Rubenstein D, Yin W, Frame MD. Biofluid mechanics: An introduction to fluid mechanics, macrocirculation, and microcirculation. 3. Aufl. London, United Kingdom: Academic Press; 2022. (Biomedical engineering). Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780128180341>.
93. Sayer GT, Baker JN, Parks KA. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18(5):409–16. doi: 10.1097/MCC.0b013e328357f1e6.
94. Schiller P, Vikholm P, Hellgren L. Experimental Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Induces Left Ventricular Dysfunction. *ASAIO J* 2016; 62(5):518–24. doi: 10.1097/mat.0000000000000392.
95. Schima H, Baumgartner H, Spitaler F, Kuhn P, Wolner E. A modular mock circulation for hydromechanical studies on valves, stenoses, vascular grafts and cardiac assist devices. *Int J Artif Organs* 1992; 15(7):417–21.
96. Segers P, Chirinos JA. Essential principles of pulsatile pressure-flow relations in the arterial tree. In: Chirinos JA, Hrsg. *Textbook of Arterial Stiffness and Pulsatile Hemodynamics in Health and Disease*: Academic Press; 2022. S. 49–66.
97. Shade BC, Schiavo K, Rosenthal T, Connelly JT, Melchior RW. A single center's conversion from roller pump to centrifugal pump technology in extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2016; 31(8):662–7. doi: 10.1177/0267659116651483.
98. Silva KAS, Emter CA. Large Animal Models of Heart Failure: A Translational Bridge to Clinical Success. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(8):840–56. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.011.
99. Simanski O, Kähler R. Künstliche Regelung des Blutdrucks. In: Leonhardt S, Walter M, Hrsg. *Medizintechnische Systeme*. Berlin: Springer; 2016.
100. Sinard JM, Merz SI, Hatcher MD, Montoya JP, Bartlett RH. Evaluation of extracorporeal perfusion catheters using a standardized measurement technique--the M-number. *ASAIO Trans* 1991; 37(2):60–4.
101. Slack SM, Turitto VT. Chapter 2 Fluid dynamic and hemorheologic considerations. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2(3):11–21. doi: 10.1016/1054-8807(93)90043-2.
102. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and

- renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(1):58–69. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007.
103. Stevens MC, Callaghan FM, Forrest P, Bannon PG, Grieve SM. A computational framework for adjusting flow during peripheral extracorporeal membrane oxygenation to reduce differential hypoxia. *J Biomech* 2018; 79:39–44. doi: 10.1016/j.jbiomech.2018.07.037.
104. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(6):535–41. doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015.
105. Strybny J. Ähnlichkeitstheorie. In: Strybny J, Hrsg. *Ohne Panik Strömungsmechanik!* 5. Aufl. Berlin: Vieweg + Teubner; 2012. S. 239–51.
106. Stulak JM, Dearani JA, Burkhart HM, Barnes RD, Scott PD, Schears GJ. ECMO cannulation controversies and complications. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 13(3):176–82. doi: 10.1177/1089253209347943.
107. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. *Compr Physiol* 2016; 6(2):897–943. doi: 10.1002/cphy.c140049.
108. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, Entwistle JWC. The Impact of Vascular Complications on Survival of Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(5):1729–34. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.095.
109. Taylor CE, Miller GE. Mock Circulatory Loop Compliance Chamber Employing a Novel Real-Time Control Process. *J Med Device* 2012; 6(4):450031–8. doi: 10.1115/1.4007943.
110. Tepper S, Masood MF, Baltazar Garcia M, Pisani M, Ewald GA, Lasala JM et al. Left Ventricular Unloading by Impella Device Versus Surgical Vent During Extracorporeal Life Support. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(3):861–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.049.
111. Thomas JD, Liu CM, Flachskampf FA, O'Shea JP, Davidoff R, Weyman AE. Quantification of jet flow by momentum analysis. An in vitro color Doppler flow study. *Circulation* 1990; 81(1):247–59. doi: 10.1161/01.cir.81.1.247.
112. Trummer G, Benk C, Heilmann C, Beyersdorf F. Visualization of hypoxemic coronary perfusion despite full retrograde extracorporeal circulatory life support. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(2):e47. doi: 10.1093/ejcts/ezs590.

113. Tsao N-W, Shih C-M, Yeh J-S, Kao Y-T, Hsieh M-H, Ou K-L et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *J Crit Care* 2012; 27(5):530.e1-11. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.02.012.
114. Tschöpe C, van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov EV et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BIPELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res* 2019; 12(2):116–23. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2.
115. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, Kapur NK, Burkhoff D. Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(5):569–80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.038.
116. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(8):e011991. doi: 10.1161/JAHA.119.011991.
117. Vandenberghe S, Segers P, Meyns B, Verdonck P. Hydrodynamic characterisation of ventricular assist devices. *Int J Artif Organs* 2001; 24(7):470–7.
118. Vardi A, Jessen ME, Chao RY, Brink LW, Levin DL, Johnson RL. Effect of extracorporeal membrane oxygenation flow on pulmonary capillary blood flow. *Crit Care Med* 1995; 23(4):726–32. doi: 10.1097/00003246-199504000-00022.
119. Verdonck PR, Siller U, Wachter DS de, Somer F de, van Nooten G. Hydrodynamical comparison of aortic arch cannulae. *Int J Artif Organs* 1998; 21(11):705–13.
120. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
121. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258):1204–22. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
122. Wachter D de, Somer F de, Verdonck P. Hemodynamic comparison of two different pediatric aortic cannulas. *Int J Artif Organs* 2002; 25(9):867–74. doi: 10.1177/039139880202500909.

123. Walker AM, Johnston CR, Rival DE. On the characterization of a non-Newtonian blood analog and its response to pulsatile flow downstream of a simplified stenosis. *Ann Biomed Eng* 2014; 42(1):97–109. doi: 10.1007/s10439-013-0893-4.
124. Watanabe S, Fish K, Kovacic JC, Bikou O, Leonardson L, Nomoto K et al. Left Ventricular Unloading Using an Impella CP Improves Coronary Flow and Infarct Zone Perfusion in Ischemic Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(6). doi: 10.1161/jaha.117.006462.
125. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res* 1972; 6(6):648–56. doi: 10.1093/cvr/6.6.648.
126. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Arterial Input Impedance. In: Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, Hrsg. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. Boston, MA: Springer US; 2010. S. 161–71.
127. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Cardiac Power and Ventriculo-Arterial Coupling. In: Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, Hrsg. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. Boston, MA: Springer US; 2010. S. 107–14.
128. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Wave Travel and Reflection. In: Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, Hrsg. *Snapshots of Hemodynamics: An Aid for Clinical Research and Graduate Education*. Boston, MA: Springer US; 2010. S. 147–53.
129. White FM, Xue H. *Fluid mechanics*. 9. Aufl. New York, NY: McGraw-Hill; 2021.
130. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10265):1807–16. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32338-2.

7. Anhang

7.1 Publikationsverzeichnis

Erstautorenschaft

Gehron J, Bongert M, Böning A, Grieshaber P; EMPACS (Exploration of the mixing phenomena during interaction of internal and external circulations) study group. Should we be concerned about combining extracorporeal support and mechanical left ventricular unloading?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59(1):286-287. doi:10.1093/ejcts/ezaa225

Gehron J, Schuster M, Rindler F, et al. Watershed phenomena during extracorporeal life support and their clinical impact: a systematic in vitro investigation. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1850-1861. doi:10.1002/ehf2.12751

Gehron J, Zirbes J, Bongert M, et al. Development and Validation of a Life-Sized Mock Circulatory Loop of the Human Circulation for Fluid-Mechanical Studies. *ASAIO J.* 2019;65(8):788-797. doi:10.1097/MAT.0000000000000880

Gehron J, Rindler F, Schuster M, Andrick J, Bongert M, Krombach G, et al. The Hemodynamic Burden of Femoral Extracorporeal Life Support for Severe Circulatory Failure: Investigating Competing Flow Phenomena with Color Doppler Sonography. *The (15)Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;65(S01):S1 - S110. doi:10.1055/s-0037-1598725

Mitautorenschaft

Güre Ö, Grieshaber P, Bongert M, Böning A, Fiebich M, Krombach G, Gehron J. Einfluss einer Mikroaxialpumpe auf aortale Blutströmungen bei femoralem extrakorporalem Life Support System (ECLS) und kardiogenem Schock – Untersuchungen an einem Kreislaufsimulator. *Kardiotechnik.* 2018;27(4):103-108.

Barth T, Grieshaber P, Bongert M, Böning A, Fiebich M, Krombach G, Gehron J. Evaluierung eines Silikonventrikels in einem Herz-Kreislaufsimulator mittels Echokardiographie. *Kardiotechnik.* 2018;27(3):66-73.

Bongert M, Gehron J, Geller M, Böning A, Grieshaber P. Cannula position and Bernoulli effect contribute to leg malperfusion during extracorporeal life support with femoral arterial cannulation-an in silico simulation study†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;29(2):312–319. doi:10.1093/icvts/ivz048

Bongert M, Gehron J, Geller M, Böning A, Grieshaber P. In silico study of the dynamic interaction between extracorporeal circulation and native circulation. *Current Directions in Biomedical Engineering*, vol. 4, no. 1, 2018,. 55-58. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2018-0014>

Grieshaber P, Gehron J, Bongert M, Schäfer S, Fiebich M, Krombach G, et al. Exploration of the Mixing Phenomena during Interaction of Internal and External Circulations (EMPACs): Developing an in-vitro and in-silico Model of the Human Circulation. *The Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(OP12). doi: 10.1055/s-0036-1571485

7.2 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

7.3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit in der Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Uniklinik Gießen im Zusammenhang mit den Forschungsvorhaben der Studiengruppe EMPACs (Exploration of the Mixing Phenomena during interaction of Internal and External Circulations), die ich 2015 gemeinsam mit PD Dr. Philippe Grieshaber gründen durfte.

Eine Vielzahl von Menschen haben mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt, deswegen möchte ich diese Gelegenheit nutzen, um meinen tiefen Dank zum Ausdruck zu bringen:

Zuallererst Herrn Prof. Dr. Andreas Böning für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und des Arbeitsplatzes. Insbesondere für die immerwährende Unterstützung und gute Betreuung sowie die vielen förderlichen Ratschläge und die stets offene Tür. Besonders auch für die Freiheit, die er mir während des gesamten Forschungsprojektes gewährt hat, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Außerdem den Kollegen der Arbeitsgruppe pulmonale Hypertension und rechtsventrikuläre Funktion der Medizinischen Klinik I, insbesondere Herrn PD Dr. Khodr Tello und Dr. Nils Kremer für die Bereitstellung des Konduktanzsystems und für ihre hilfreiche Unterstützung.

Den Mitarbeitern des Medizinischen Servicezentrums der Uniklinik Gießen für ihre Hilfsbereitschaft und technische Unterstützung und das überaus angenehme Arbeitsklima. Insbesondere möchte ich hier Herrn Dieter Weber und Patrick Schön nennen.

Meinen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Kardiotechnik der Uniklinik Gießen für ihre verständnisvolle Unterstützung. Damit haben sie sicherlich zum Gelingen dieser Arbeit viel beigetragen.

Abschließend bei meiner Ehefrau Silke, meinem Sohn Marius und meiner Schwester Dagmar für ihre Ermutigung und ihren Zuspruch in aller Hinsicht.