

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. B. Ringelstein-**

**Detektion und akustikophysikalische Analyse von mikroembolischen
Signalen mittels transkranieller Zweikanal-Dopplersonographie
bei terminal herzinsuffizienten Patienten
mit pulsatilem linksventrikulären Unterstützungssystem und
deren Korrelation zu klinischen und hämostaseologischen Parametern**

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Martin Frank Panzica

aus Brilon

2010

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D.G. Nabavi

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Hoffmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
-Direktor: Univ. -Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein-
Referent: Prof. Dr. med. D.G. Nabavi
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Hoffmeier

ZUSAMMENFASSUNG

Detektion und akustikophysikalische Analyse von mikroembolischen Signalen mittels transkranieller Zweikanal Dopplersonographie bei terminal herzinsuffizienten Patienten mit pulsatilem linksventrikulären Unterstützungssystem und deren Korrelation zu klinischen und hämostaseologischen Parametern

Panzica, Martin

Hintergrund und Ziel: Beim Einsatz von Left Ventricular Assist Devices (LVAD) als Bridging-Verfahren für terminal herzinsuffiziente Patienten bis zur Herztransplantation sind an den künstlichen Oberflächen generierte Thrombembolien trotz Antikoagulation eine gefürchtete Komplikation. Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) ermöglicht die Detektion zirkulierender Mikroembolien in Form mikroembolischer Signale (MES). Ziel der Studie war es, anhand der registrierten MES in Korrelation mit klinischen und hämostaseologischen Parametern das Insultrisiko der LVAD-Patienten besser einzuschätzen.

Methodik: In dieser Studie wurde die Anzahl und akustikophysikalische Eigenschaften von MES bei 15 Patienten mit LVAD (Novacor N 100[®] oder TCI HeartMate[®]) mittels serieller TCD detektiert und beide LVAD hinsichtlich MES-Prävalenz, MES-Mittelwert und Signalmorphologie verglichen. Hierzu wurde die MES-Prävalenz und -Rate mit der effektiven Antikoagulation und thrombembolischen Komplikationen korreliert und die MES-Struktur anhand der akustikophysikalischen Parameter im präFFT-Modus in signalmorphologisch solide oder gasförmig differenziert.

Ergebnisse: Während der kumulativen Unterstützungszeit von 3499 Tagen traten 21 Thrombembolien bei 8 der 15 LVAD-Patienten (43,2 ± 9 Jahre) auf. 12 Thrombembolien traten bei 5 der 9 Novacor[®]-Patienten und 9 Thrombembolien bei 3 der 6 TCI HeartMate[®]-Patienten auf ($p = 0,95$). Von 289 TCD-Messungen waren 91 mit MES-Nachweis. Die MES-Prävalenz (34,8%) zeigte zum Auftreten von thrombembolischen Insulten für das Gesamtkollektiv ($r = 0,37$) und für die Subkollektive keine signifikante Korrelation (TCI HeartMate[®] $r = 0,27$; Novacor[®] $r = 0,47$). Eine signifikante Korrelation zeigte sich von MES-Mittelwert und der Anzahl der Insulte für das Gesamt- und TCI HeartMate[®]-Kollektiv ($r = 0,54$; $p = 0,04$ und $r = 0,88$; $p = 0,03$). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation von effektiv antikoagulierten Tagen zur MES-Prävalenz und MES-Mittelwert. Die signalmorphologische Verteilung der MES (Frequenzmodulation nach Smith und $SVL \leq 1,12$ cm) unterschied sich in beiden LVAD-Gruppen signifikant (p -Wert $< 0,0001$).

Schlussfolgerung: Die durchschnittliche MES-Aktivität korreliert bei LVAD-Patienten schwach mit der Insultinzidenz. Für die akustikophysikalischen Differenzierungsmethoden der MES ($SVL \leq 1,12$ cm und präFFT-Frequenzmodulation nach Smith) in solide und gasförmige Mikroemboli lässt sich eine hohe Konkordanz ableiten. In dem Novacor[®]-Kollektiv ist ein größerer Anteil an soliden Mikroembolien anzunehmen als im TCI Heartmate[®]-Kollektiv.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2010

gewidmet
*meiner Frau Nina und
meinen Söhnen Gianluca und Giuliano*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	5
2.1 Left Ventricular Assist Devices (LVAD).....	5
2.1.1 <i>Einleitung</i>	5
2.1.2 <i>Historischer Überblick</i>	7
2.1.3 <i>Novacor® N 100 Left Ventricular Assist Device</i>	8
2.1.4 <i>TCI HeartMate® 1000 VE Left Ventricular Assist Device</i>	12
2.1.5 <i>LVAD-Steuerungsalgorithmen</i>	15
2.1.6 <i>Nutzen und Risiken des LVAD</i>	16
2.2 <i>Ultraschall</i>	19
2.2.1 <i>Physikalische Grundlagen</i>	19
2.2.2 <i>Der Dopplereffekt</i>	20
2.2.3 <i>Die transkranielle Dopplersonographie (TCD)</i>	23
2.3 <i>Mikroembolische Signale (MES)</i>	24
2.3.1 <i>Historischer Überblick</i>	24
2.3.2 <i>Physikalische Grundlagen</i>	26
2.3.3 <i>Identifikationskriterien von MES</i>	28
2.3.4 <i>Identifizierung von Artefaktsignalen (AS)</i>	29
2.3.5 <i>Mehrkanal-TCD-Monitoring</i>	29
2.3.6 <i>Akustikophysikalische Typisierung von MES</i>	31
2.3.7 <i>Klinische Relevanz und Prävalenz von MES</i>	34
3. Patienten und Methodik	37
3.1 <i>Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien</i>	37
3.2 <i>LVAD-Implantation und perioperatives Management</i>	38
3.3 <i>Standardisierte Datenerfassung</i>	39
3.4 <i>Hämostaseologische Parameter</i>	39
3.5 <i>Neurovaskuläre Zusatzdiagnostik</i>	40
3.6 <i>MES-Monitoring mittels Zweikanal-TCD</i>	40
3.7 <i>Akustikophysikalische MES-Analyse</i>	43
3.8 <i>Statistische Datenanalyse</i>	45
4. Ergebnisse	47
4.1 <i>Das Patientenkollektiv</i>	47
4.2 <i>Klinischer Verlauf und Insulte mit LVAD</i>	49
4.3 <i>MES-Analyse</i>	54
4.3.1 <i>Artefakteliminierung mittels Zweikanal-TCD</i>	54
4.3.2 <i>MES im Zeitverlauf</i>	55
4.3.3 <i>MES und LVAD-Typ</i>	57
4.3.4 <i>MES und thrombembolische Ereignisse</i>	61
4.3.5 <i>MES und effektive Antikoagulation</i>	64

4.3.6 Akustikophysikalische MES-Analyse	70
5. Diskussion.....	78
5.1 Rationale der Studie.....	78
5.2 MES-Prävalenz bei LVAD.....	80
5.3 Prognostische Relevanz von MES.....	82
5.4 MES und effektive Antikoagulation.....	85
5.5 Morphologische Differenzierung von MES.....	88
5.6 Limitierungen der Studie.....	93
5.7 Ausblick und Implikationen für künftige Studien.....	94
6. Literaturverzeichnis.....	99
7. Lebenslauf.....	109
8. Danksagung.....	111
9. Anlagen.....	112
9.1 Abkürzungsverzeichnis.....	112
9.2 Abbildungslegende.....	115
9.3 Tabellenlegende.....	117
9.4 Datenerfassungsbögen.....	118

1. Einleitung

Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte hat sich die Inzidenz der kongestiven schweren Herzinsuffizienz weltweit vervierfacht. In den Vereinigten Staaten werden jährlich 400.000 neue Fälle von Herzinsuffizienz registriert, wobei der Anteil der Patienten mit schwerer terminaler Herzinsuffizienz auf 10% geschätzt wird [1]. Die mittlere Überlebenszeit nach gestellter Diagnose beträgt für Männer 1,7 Jahre und für Frauen 3,2 Jahre, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 50 % [2]. Während die moderne, intensivierete pharmakologische Therapie nur eine vorübergehende hämodynamische Stabilisierung kritischer Herzinsuffizienz-Patienten sicherstellen konnte, entwickelte sich die orthotope Herztransplantation (HTX) in den letzten drei Dekaden zur Methode der Wahl in der Therapie von Patienten mit schwerer, irreversibler Herzinsuffizienz [3, 4]. Vor dem Hintergrund des technologischen Fortschritts in der Intensivmedizin und wachsenden Expertenwissens führte die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung und die sinkende Mortalitätsrate von Herzinfarktpatienten zu einer unvermeidbaren Vergrößerung des Pools potentieller Organempfänger. Unglücklicherweise wurde diese Entwicklung begleitet von einer stagnierenden Anzahl zur Verfügung stehender Spenderherzen, so dass die Schere zwischen Organbedarf und Spenderangebot zunehmend divergierte. Durch diese Diskrepanz erhöhte sich konsekutiv die durchschnittliche Wartezeit bis zur HTX, einhergehend mit einer Zunahme der Letalität während dieser Latenz [5]. Aktuell versterben etwa 20% bis 30% der gelisteten HTX-Patienten während sie auf ein geeignetes Spenderherz warten [6].

Aus der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane resultierte die forcierte Weiterentwicklung unterschiedlicher mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme, die ursprünglich einmal zur kompletten, definitiven Substitution des menschlichen Herzens konzipiert waren [7]. Von diesen künstlichen mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen etablierten sich neben der intraaortalen Ballonpumpe (IABP) [8] vor allem die Systeme zur linksventrikulären Kontraktionsunterstützung, die sogenannten Left Ventricular Assist Devices (LVAD). In den letzten 25 Jahren wurden verschiedene mechanische Kreislaufunterstützungssysteme technologisch

weiterentwickelt und eingesetzt, von denen sich aber insbesondere die LVAD der Marktführer Baxter Healthcare Corporation (Oakland, CA, USA) und Thermo Cardiosystems Incorporation (Woburn, MA, USA) behaupten konnten [9-11]. Durch ihren gezielten Einsatz in den letzten beiden Dekaden konnte die hämodynamische Situation und Lebensqualität der betroffenen Patienten signifikant gebessert und die Sterblichkeit konsekutiv während der Wartezeit bis zur HTX gesenkt werden [12-14]. Trotz des rasanten technischen Fortschritts dieser Zirkulationssysteme ist bei deren Einsatz weiterhin mit z.T. gravierenden Komplikationen zu rechnen, die neben Infektionen und Blutungen vor allem aus thrombembolischen Ereignissen bestehen [15, 16].

Gerade zerebrale Thrombembolien stellen, trotz kontinuierlicher Verbesserungen der LVAD-Systeme hinsichtlich verwendetem Gehäusematerial, der Beschaffenheit innerer Kontaktflächen und der Hämodynamik, weiterhin ein schwer zu beherrschendes Problem dar. Dabei variiert die Anzahl von thrombembolischen Ereignissen interindividuell und zwischen den verfügbaren LVAD-Modellen sehr stark [17]. Da die multiplen Einflussfaktoren in der Pathogenese dieser Thrombembolien bislang weitgehend ungeklärt sind, existieren z. Zt. keine einheitlich akzeptierten und wissenschaftlich belegten Richtlinien des erforderlichen antikoagulatorischen Therapieregimes [18, 19]. Präzisere Erkenntnisse über das konzertierte Wirken möglicher Einflussfaktoren in der Pathophysiologie thrombembolischer Ereignisse könnten dazu beitragen, das individuelle Risiko thrombembolischer Komplikationen abzuschätzen und individualisierte Antikoagulationsprotokolle zur Thrombembolieprophylaxe zu erarbeiten [20].

Als vielversprechende, nicht invasive diagnostische Methode zur verbesserten Einschätzung des aktuellen und individuellen Thrombembolie-Risikos wird seit Anfang der 90er Jahre die transkranielle Dopplersonographie (TCD) zur Mikroembolus-Detektion angewandt [21, 22]. Bei der TCD werden durch Knochenschallfenster des Schädels intrakranielle Hirnarterien mit gepulsten Ultraschall-Wellen von 1-2 MHz beschallt und das reflektierte Dopplerfrequenzspektrum registriert. Zerebral zirkulierende Mikrobemboli werden im registrierten Dopplerfrequenzspektrum als intense flüchtige sog. mikroembolische Signale (MES) detektiert. Von den bislang

vorliegenden experimentellen und klinischen Forschungsdaten lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Anzahl mittels TCD detektierter, zerebral zirkulierender MES von prognostischer Relevanz ist und eine verbesserte Abschätzung des individuellen Risikoprofils für Thrombembolien ermöglicht. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz von MES ist neben der quantitativen Detektion auch die qualitative Analyse der zugrunde liegenden Partikel (gasförmig oder solide) in den Fokus wissenschaftlicher Studien gerückt. Ein vieldiskutierter Ansatz für eine Typisierung der Partikelstruktur ist die akustikophysikalische Differenzierung nach MES-Morphologie [23-25].

In dieser Kohortenstudie werden die prospektiv erfassten MES-Daten von 15 HTX-Kandidaten untersucht, die im Rahmen des „bridge to HTX“ Verfahrens mit pulsatilen LVAD von den oben genannten Herstellern (Novacor[®] N 100 und TCI HeartMate[®] 1000 VE) versorgt worden sind. Von den eingeschlossenen Patienten wurden 9 Patienten mit Novacor[®] N 100 und 6 Patienten mit TCI HeartMate[®] 1000 VE ausgestattet. Dies ermöglichte neben einer Gesamtanalyse der Ergebnisse auch einen Vergleich zwischen beiden LVAD-Systemen hinsichtlich Prävalenz und Signalmorphologie der mittels TCD detektierten MES. Das Auftreten der MES wurde in Korrelation zu (1) Art und Intensität der Antikoagulation, (2) routinemäßig erfasster hämostaseologischer Parameter, (3) Frequenz und Intensität des TCD-Signals, (4) klinisch-evidenten thrombembolischen Ereignissen und (5) CCT morphologischer Läsionen analysiert.

In dieser Studie sollten insgesamt folgende Fragen bearbeitet werden:

- Wie unterscheiden sich die beiden LVAD-Gruppen Novacor[®] N 100 und TCI HeartMate[®] 1000 VE hinsichtlich MES-Prävalenz, akustikophysikalischer MES-Morphologie, effektiver Antikoagulation und thrombembolischer Ereignisse?
- Sind MES bei LVAD-Patienten nutzbare klinisch-prognostische Parameter, die eine Risikoeinschätzung für thrombembolische Ereignisse ermöglichen?
- Besteht eine Korrelation der MES-Aktivität zum Ausmaß der Antikoagulation und zum Auftreten von Thrombembolien?
- Ist die neue Gehäusemikroarchitektur (Neointima) des TCI Heartmate[®] 1000 VE mit einer reduzierten MES-Prävalenz assoziiert?

-
- Ermöglicht die akustikophysikalische Analyse der MES eine Differenzierung nach Signalmorphologie, die Rückschlüsse auf die Mikroembolus-Struktur (gasförmig versus solide) zulässt?

Die Beantwortung dieser Fragen zur MES-Aktivität und zugrundeliegender Partikelstruktur bei LVAD-Trägern soll langfristig eine verbesserte Risikoabschätzung für zerebrale Insulte ermöglichen und den Einfluß hämostaseologischer sowie materialabhängiger Faktoren auf die Thrombogenität von LVAD unterschiedlicher Bauweise erkennen helfen. Hierdurch sollen sich Maßnahmen zur Reduktion des Thrombembolierisikos bei LVAD-Patienten ableiten lassen.

2. Grundlagen

2.1 Left Ventricular Assist Devices (LVAD)

2.1.1 Einleitung

Mit der Einführung des Cyclosporin A in den 80-er Jahren entwickelte sich die HTX zur Therapie der Wahl in der Behandlung medikamentenrefraktärer endgradiger Herzinsuffizienz (NYHA IV) mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 50 % post transplantationem [26]. Bei steigender Inzidenz und Prävalenz an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und gleichzeitigem medizinischen Fortschritt in den Industrienationen sowie optimierter pharmakologischer Therapie wuchs die Anzahl an potentiellen Organempfängern. Andererseits wurde diese Entwicklung begleitet von einer vorübergehend rückläufigen, aktuell stagnierenden Anzahl zur Verfügung stehender Spenderherzen [27]. Nach einem Peak 1994 von 4460 Transplantationen weltweit ist die Zahl der HTX in der letzten Dekade trotz des weiterhin großen Bedarfs zurückgegangen und stagnierte in den letzten 3 Jahren um 3300 HTX (Abb. 1).

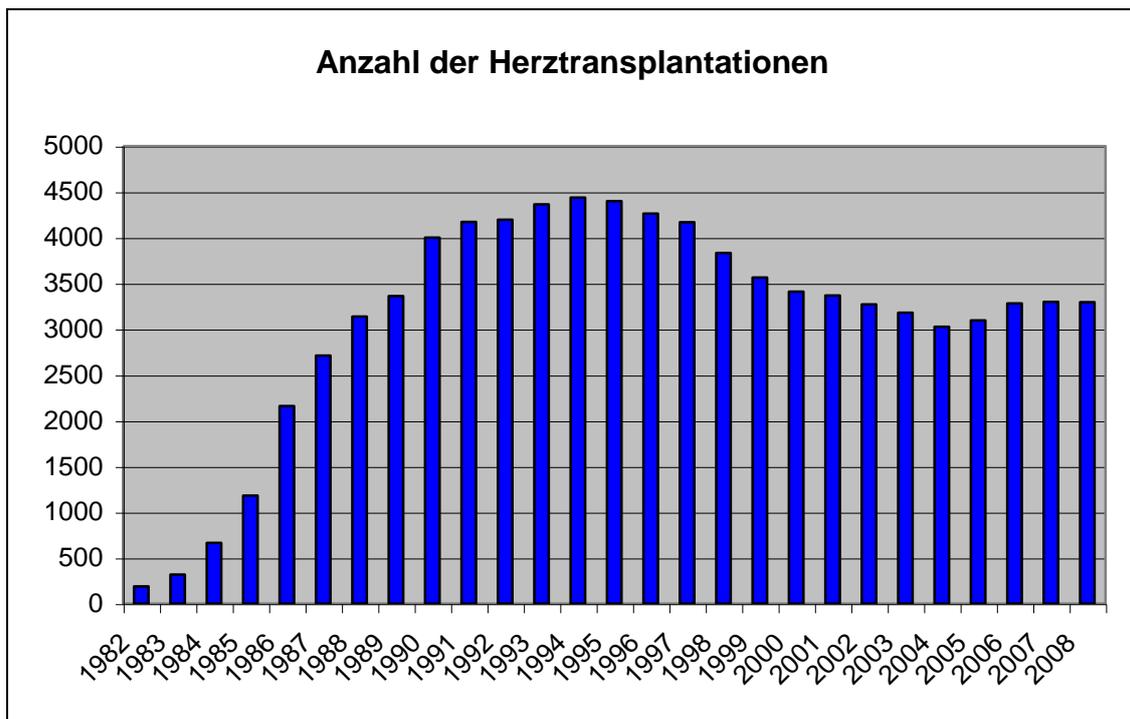


Abb. 1: Entwicklung der Anzahl der weltweiten Herztransplantationen von 1982 bis 2008 [27].

Aufgrund der daraus resultierenden Diskrepanz zwischen Transplantationsbedürftigen und verfügbaren Spenderherzen verlängerte sich die Wartezeit bis zur lebensrettenden Transplantation, verbunden mit einem unvermeidbaren Anstieg der Mortalität unter den wartenden HTX-Kandidaten auf z.Z etwa 20% bis 30% (Abb. 2) [27, 28].

Aus dieser diskrepananten Situation heraus wurde eine Vielfalt neuer mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme konzipiert, die als Überbrückung zur Transplantation fungieren. Während der risikohaften Wartezeit von durchschnittlich 270 Tagen [29] konnte durch die klinische Anwendung pulsatile LVAD die Mortalität gesenkt und die Lebensqualität wartender Patienten verbessert werden [6]. 22% der terminal herzinsuffizienten Patienten weltweit waren zur Überbrückung der Zeit bis zur Herztransplantation mit einem LVAD versorgt [27].

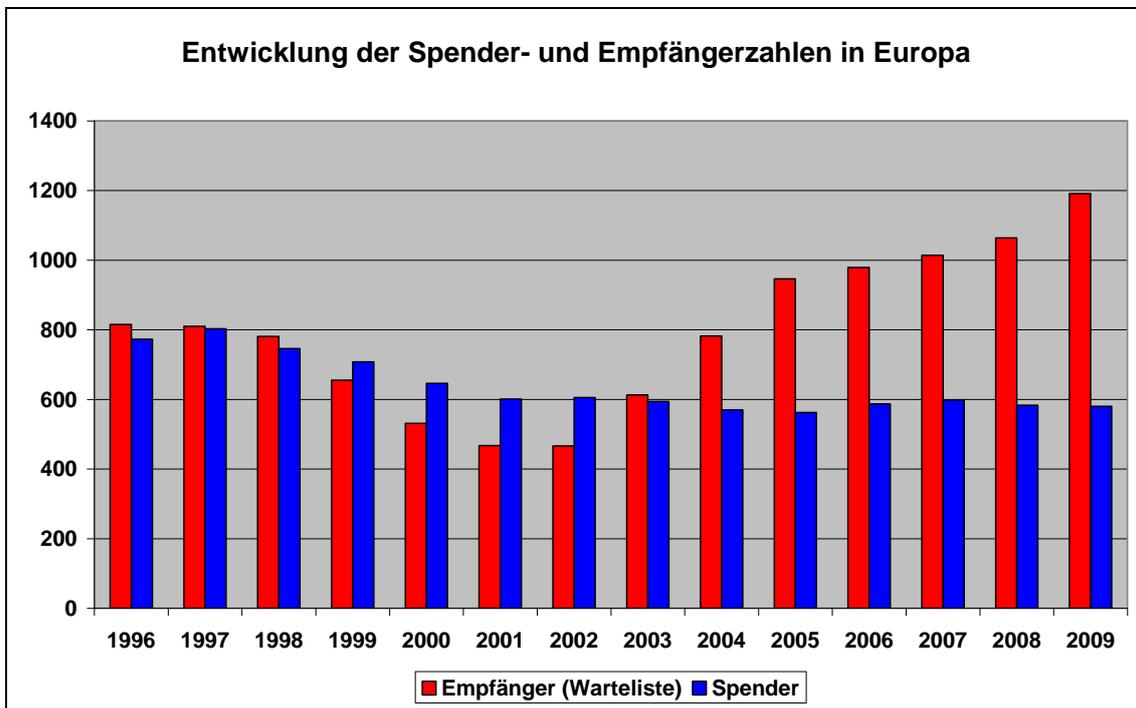


Abb. 2: Wartelistenentwicklung und Anzahl der Spender in Europa (Eurotransplant International Foundation, Annual report 2009).

2.1.2 Historischer Überblick

Im Jahre 1964 startete am National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) der Vereinigten Staaten ein multidisziplinäres Forschungsprogramm zur Entwicklung mechanischer Zirkulationsunterstützungen und künstlicher Herzersatzsysteme einschließlich der vielversprechenden LVAD [30].

Nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation durch Christiaan Barnard im Dezember 1967 [31] wurde das Konzept des zweizeitigen Herzersatzes durch den Einsatz einer für die verlängerte Kreislaufunterstützung geeigneten mechanischen Pumpe aufgegriffen [32]. Erste langfristig erfolgreiche Überbrückungen bis zur HTX gelangen Reemtsma et al. 1978 in zwei Fällen durch Unterstützung des Kreislaufs mit einer Intraaortalen Ballon Pumpe (IABP) [8]. In den Jahren 1984 und 1985 gelangen Hill, Copeland und Starnes weitere erfolgreiche Überbrückungseingriffe mittels eines pneumatischen extracorporalen Thoratec - Ventricular Assist Device (VAD), eines Symbion-Jarvik 7 Pneumatic Total Artificial Heart (TAH) und eines implantierten Novacor Left Ventricular Assist Device (LVAD) [33-35].

Seit diesen Erfolgen wuchs die Akzeptanz für das Konzept der mechanischen Zirkulationsunterstützung bis zur Transplantation („bridge to transplantation“), so dass durch die forcierte Entwicklung auf diesem Forschungssektor mittlerweile eine Vielzahl künstlicher mono- und biventrikulär einsetzbarer pulsatile Kontraktionsunterstützungssysteme verfügbar sind [36, 37]. In den letzten Jahren gewinnen miniaturisierte nicht-pulsatile Axialpumpen (z.B. DeBakey[®] VAD oder TCI Heartmate II[®]) an Bedeutung, die sich durch einen gleichförmigen, konstanten Fluß durch Turbinen auszeichnen [38, 39].

Jedes dieser Systeme zeigt Vor- und Nachteile, jedoch stellten sich die monoventrikulären Kontraktionshilfen mit jeweils nur rechts- oder linksventrikulärer Unterstützung in ihrem klinischen Einsatz als überlegen heraus [40]. Bei einigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zeigte sich während der Entlastung des terminal geschädigten Herzens durch implantierte mechanische Unterstützungssysteme in sensationeller Weise eine komplette Erholung der Herzfunktion, so dass eine Herztransplantation nicht mehr erforderlich war („bridge to

recovery“) [41]. Nach Implantation eines LVAD war eine sukzessive Erholung des Myokards („reverse remodeling“) zu beobachten, die auch nach Explantation des LVAD fortbestand [42, 43].

Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft und dem zunehmend sozioökonomischen Aspekt der Therapiewahl ergibt sich durch den endständigen Einsatz von LVAD („destination therapy“) eine zusätzliche Option für terminal herzinsuffiziente Patienten, die die Kriterien für eine HTX nicht erfüllen. Nach den ersten Ergebnissen der prospektiv-kontrollierten REMATCH-Studie ist die permanente LVAD Versorgung trotz der relativ hohen Komplikationsrate im Langzeitverlauf eine realistische Therapieoption für eine definierte Patientenklientel [44, 45].

2.1.3 Novacor[®] N 100 Left Ventricular Assist Device

Am 7. September 1984 implantierten Starnes et al. [34] von der Stanford University, California zum erstenmal erfolgreich das Novacor[®] N 100 Left Ventricular Assist Device (Baxter Healthcare Corp., Oakland, Calif., USA). Seit über 25 Jahren wird dieses Novacor[®] zur Überbrückung der Wartezeit auf ein geeignetes Spenderherz genutzt und ist mit wachsender weltweiter Erfahrung ständig verbessert und so weiterentwickelt worden, dass die bisher beschriebene maximale Implantationsdauer von 650 Tagen einen vielversprechenden Ausblick auf zukünftige Einsatzmöglichkeiten zulässt [46]. Entscheidend war insbesondere die Weiterentwicklung des rein konsolenkontrollierten betriebenen Novacors[®] zu der auch ambulant einsetzbaren, tragbaren kompaktkontrollierten betriebenen Novacor[®]-Version (Abb. 3) [47].

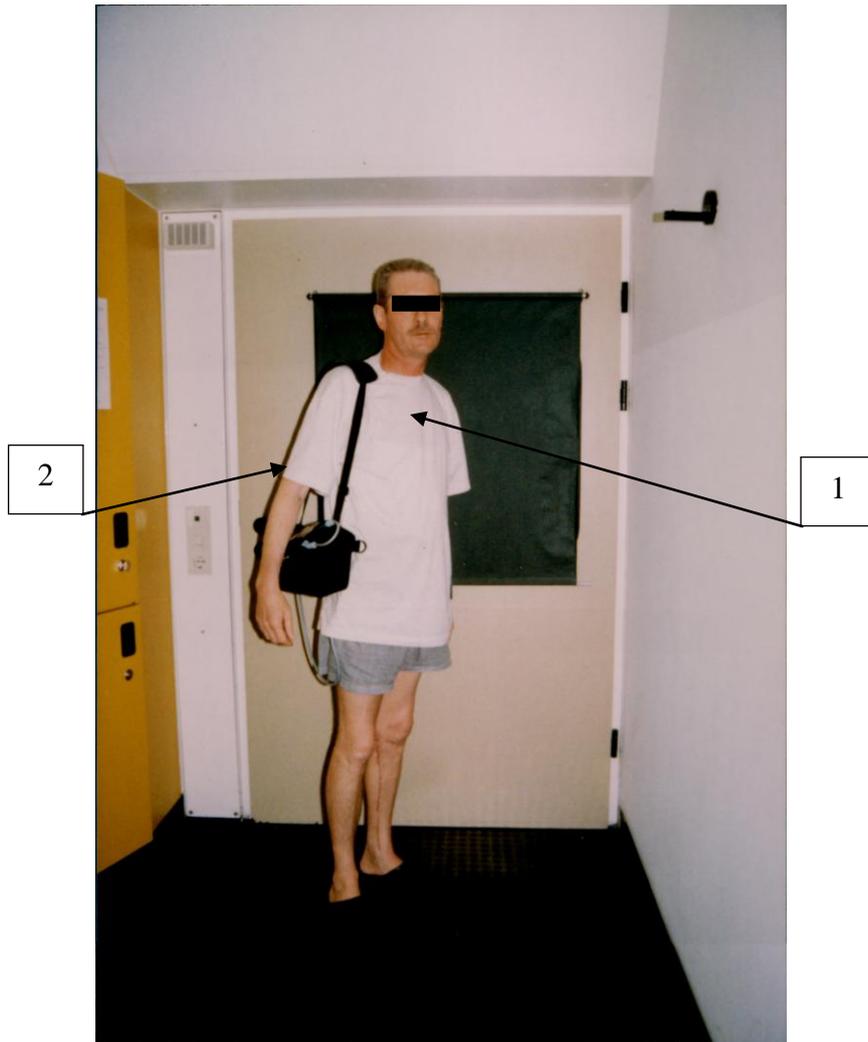


Abb. 3: (1) Patient mit implantiertem Novacor[®] N 100, (2) tragbare Tasche mit Kompaktkontroller, Hauptbatterie und Reservebatterie

Zwischen 1984 und 1995 erhielten 182 Patienten weltweit ein auf den Konsolenkontroller basierendes System. Ab 1993 bis 1997 wurde dann 586 Patienten das tragbare System mit Kompaktkontroller implantiert. In den ab 1993 eingesetzten Novacor[®]-Pumpen sind die bis dahin gebräuchlichen bioprothetischen Rinderklappen des Ein- und Ausflußsystems durch Schweineklappen ersetzt worden [48, 49]. Das tragbare Novacor[®] N 100 LVAD besteht aus drei Hauptkomponenten: (1) einem elektromagnetisch arbeitenden Energiewandler (Antriebseinheit), (2) einer Blutpumpe mit zwei gegenüberliegenden Druckplatten und nahtlosem Polyurethanbeutel und (3) einem externen tragbaren Kompaktkontroller (s. auch Abb. 4) [34, 47].

Die elektromechanische Antriebseinheit und die pulsierende Blutpumpe sind in einem ultraleichten Polymer-Gehäuse integriert, das in die linke vordere Bauchwand implantiert wird und funktionell in Serie hinter das linke Herz geschaltet, über einen Zuflussschlauch den linken Ventrikel mit der Blutpumpe und diese über einen Ausflussschlauch mit der Aorta ascendens verbindet. Bioprothetische Klappen am Pumpeneinlaß und -auslaß gewährleisten den unidirektionalen Blutfluß. Nur über ein einziges perkutan getunneltes Versorgungskabel (drive line) ist die implantierte Pumpen-/Antriebseinheit mit dem externen Kompaktkontroller verbunden (Abb. 4) [30, 34].

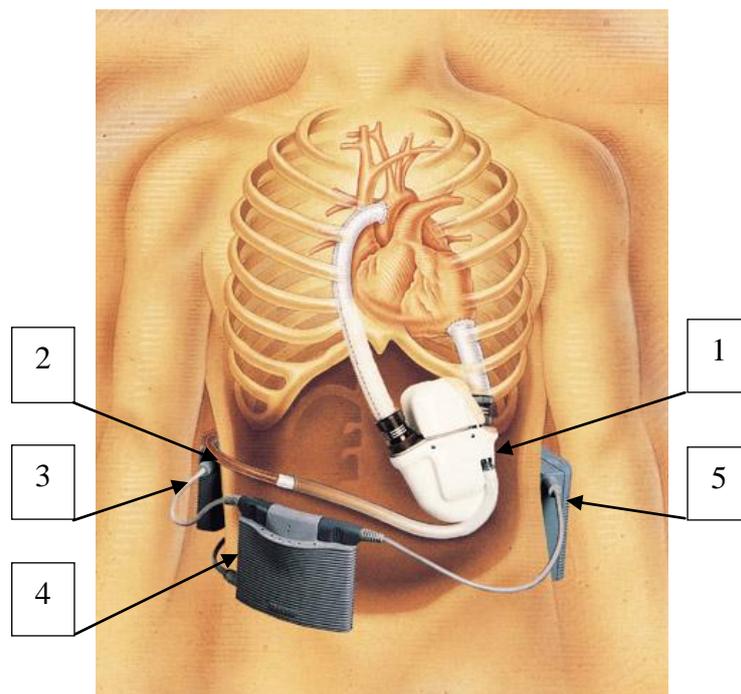


Abb. 4.: Implantiertes Novacor[®] N 100 LVAD mit (1) Pumpen-/Antriebseinheit, (2) perkutaner Versorgungsleitung, (3) externem Kompaktkontroller, (4) Hauptbatterie und (5) Reservebatterie (Baxter Healthcare, Novacor Division, Oakland CA, USA).

Der Kompaktkontroller reguliert als unabhängige Steuerungseinheit den Stromfluß zur Aktivierung des elektromechanischen Energiewandler (Antriebseinheit) und steuert den Pumpenbetrieb, indem er anhand des Pumpenvolumens die Füllrate und den Pumpenauswurf berechnet. Der symmetrisch gepulste Elektromagnet der Antriebseinheit transformiert dabei die elektrische Energie in mechanische Energie, die direkt auf die beiden gegenüberliegenden Druckplatten der Blutpumpe wirkt, welche

Druck auf das in der Pumpe befindliche Blut ausüben und es in die Aorta ascendens austreiben. Das Novacor[®] N 100 hat ein maximales Schlagvolumen von 70 ml und ist in der Lage, bis zu 8,5 L/min zu pumpen sowie eine Frequenz von bis zu 250 Schlägen/min zu leisten. Während des netzabhängigen Betriebes bei der Basisversorgung im Krankenhaus ist der Kompaktkontroller des LVAD-Trägers mit dem stationären Personalcomputer mit LVAD-Monitor verbunden, der Pumpenvolumen-, Flussratenkurve sowie die numerischen Werte für Pumpenrate, Schlagvolumen und Pumpenauswurfvolumen anzeigt (Abb. 5). Zur Mobilisation des LVAD-Trägers kann der Kompaktkontroller über tragbare Batterien mit Strom versorgt werden, so dass eine nahezu uneingeschränkte Mobilität des LVAD-Trägers gewährleistet ist [34, 50].

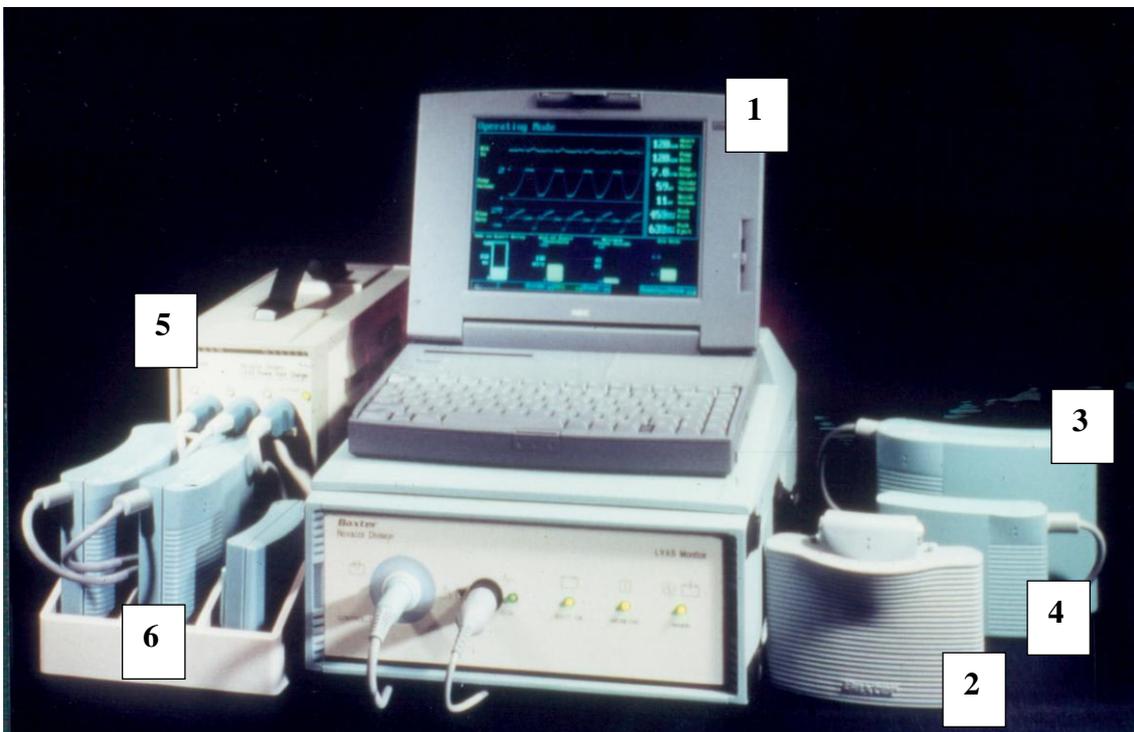


Abb. 5: stationärer PC mit (1) LVAD-Monitor, (2), tragbarer Kompaktkontroller mit (3) Hauptbatterie und (4) Reservebatterie, (5) Batterieladestation mit (6) Ersatzbatterien (Baxter Healthcare, Novacor Division, Oakland CA, USA).

2.1.4 TCI HeartMate[®] Left Ventricular Assist Device

Ursprünglich wurde das TCI HeartMate[®] Left Ventricular Assist System (Thermo Cardiosystems Inc., Woburn, MA, USA) seit 1975 in einer zehnjährigen präklinischen Testphase in mehr als 150 Großtieren eingesetzt und weiterentwickelt. Das TCI-HeartMate[®]-System konzipierte man sowohl für den pneumatischen (HeartMate implantable pneumatic) als auch für den elektrischen Betrieb (HeartMate vented electric). Das pneumatisches TCI HeartMate[®] wurde 1985 und die neuere elektrische Version des TCI HeartMate[®]-Systems 1991 am Texas Heart Institute in den klinischen Einsatz eingeführt. Beide TCI HeartMate[®]-Versionen sind trotz ihrer unterschiedlichen Antriebsformen mit einer gleich aufgebauten Titan-Blutpumpe ausgerüstet [10, 51, 52].

Bis 1997 wurden an weltweit 122 klinischen Zentren 993 herzinsuffiziente Patienten mit einem TCI HeartMate[®] Left Ventricular Assist System versorgt. 753 Patienten erhielten das TCI Heartmate[®] implantable pneumatic, während 240 Patienten mit dem tragbaren TCI HeartMate[®] vented electric versorgt wurden. Das tragbare TCI HeartMate[®] VE LVAD besteht genauso wie das zum Vergleich ausgewählte Novacor[®] N 100 LVAD aus drei Hauptkomponenten: (1) einer elektromechanischen Antriebseinheit, einer im (2) Titangehäuse integrierten Rotationspumpe mit Polyurethan-beschichteter Druckplatte und (3) einem tragbaren externen Systemkontroller (Abb. 6) [10, 52].

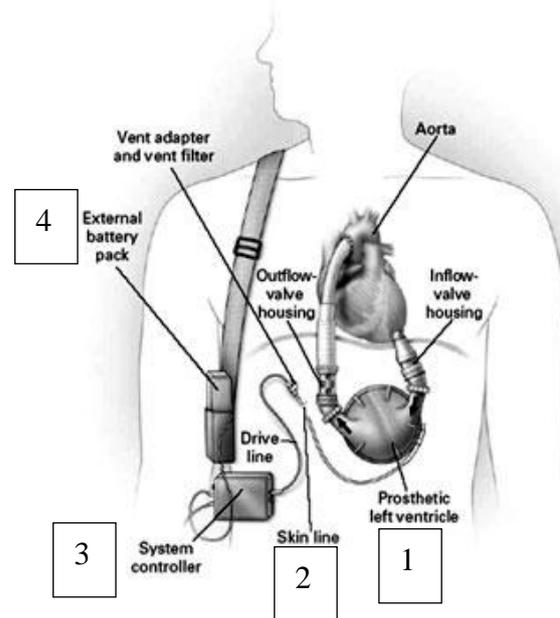


Abb. 6: Implantiertes TCI HeartMate[®] mit (1) Pumpen-/Antriebseinheit, (2) perkutane Versorgungsleitung, (3) externem Systemkontroller und (4) Batteriegürtel (Quelle: Thermo Cardiosystems Inc., Woburn MA, USA).

Besonderes Augenmerk legte man bei der Konstruktion der TCI HeartMate[®]-Blutpumpe auf die Auswahl des Gehäusematerials, mit dem Ziel das Risiko für Thrombembolien möglichst gering zu halten. Da die bisherige Verwendung glatter innerer Oberflächen die Thrombusformation nicht verhindern konnte, wählte man feinstrukturierte Oberflächen, die die natürliche Zelladhäsion und die Ausbildung einer Intimaschicht über Blutkontaktflächen fördern sollten. So besteht das die Druckplatte überziehende Diaphragma aus feinen Polyurethanfibrillen und die feinstrukturierte Innenschicht des Pumpengehäuses aus Titanmicrosphären (Abb. 7 und 8) [10, 17, 53]. Innerhalb der ersten 5 Tage nach Implantation beginnt sich eine Pseudoneointimaschicht auf beiden genannten inneren Kontaktflächen zu bilden. Explantierte Pumpen von TCI HeartMate[®]-Trägern zeigten an den Blutkontaktflächen eine glatte Schicht von adhärentem Neointima-Gewebe bestehend aus Fibrin und Kollagen und eingelagerten Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten. Nach Langzeitimplantation überwogen Makrophagen, glatte Muskelzellen und Endothelzellen in der ausgebildeten Neointima, welche die geringere Thrombogenität dieses Pumpensystems erklären könnte [10, 17, 53].



Abb. 7: TCI HeartMate[®]-Blutpumpe

Abb. 8: (1) Diaphragma aus feinen Polyurethanfibrillen, (2) Pumpengehäuse aus Titanmicrosphären

(Quelle: Thermo Cardiosystems Inc., Woburn MA, USA).

Die im Einfluß- und Ausflusstrakt befindlichen 25-mm Schweineklappen (Medtronic Blood Systems, Irvine, CA) gewährleisten den unidirektionalen Blutfluß von dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens. Ebenso wie beim LVAD-Pendant von Baxter wird die implantierte Pumpen-/Antriebseinheit über eine perkutan getunnelte Versorgungsleitung durch den am Gürtel tragbaren Systemkontroller gesteuert (Abb. 6) [10, 17, 53]. Von dem externen Systemkontroller gelangt die elektrische Energie über die perkutane Versorgungsleitung zur elektrisch gesteuerten Pumpen-/Antriebseinheit und aktiviert einen Rotationsmotor, der die Drehbewegung über einen zwischengeschalteten Kolben in eine lineare Bewegung der Pumpendruckplatte konvertiert. Durch diese elektromechanische Kopplung wird der Druck auf das Polyurethandiaphragma der Pumpe übertragen und das in der Pumpe befindliche Blut in die Aorta ascendens ausgeworfen [52]. Nach dem Auswurfzyklus wird die Zufuhr der elektrischen Energie an die Antriebseinheit kurzzeitig unterbrochen, so dass der Rotationsmotor sich abschaltet und die Pumpe sich für den nächsten Auswurfzyklus wieder füllen kann (Abb. 9). Die Pumpe hat ein Schlagvolumen von 83 ml und leistet bei von 50 bis 120 bpm variierender Schlagfrequenz ein maximales Pumpenvolumen von bis zu 10 L/min [52].

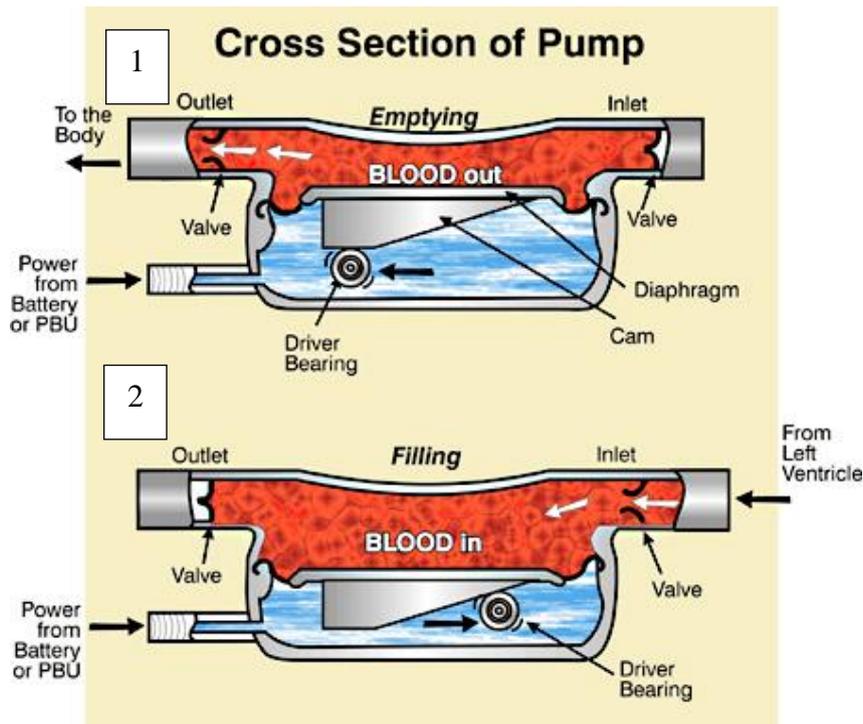


Abb. 9: Querschnitt durch das TCI HeartMate®-Pumpengehäuse während des (1) Auswurf – und (2) Füllungszyklus (Quelle: Thermo Cardiosystems Inc., Woburn MA, USA).

2.1.5 LVAD-Steuerungsalgorithmen

In der Regel werden die Systeme im *Füllratenmodus* betrieben, der metachron zum linken Ventrikel arbeitet. In diesem Modus reagieren die LVAD auf Veränderungen der Pumpenfüllrate, wenn sich diese entsprechend der linksventrikulären Kontraktion ändert. Die Pumpenfüllrate steigt gewöhnlich zu Beginn der Systole an und nimmt gegen Ende der Systole ab. Durch das Erkennen der abnehmenden Füllrate kann der Pumpenauswurf so ausgeleitet werden, dass er zeitlich mit dem Ende der linksventrikulären Systole zusammenfällt, wodurch ein metachroner Betrieb des LVAD mit dem linken Ventrikel erzielt und ein für die Herzentlastung richtiger Phasenverlauf geschaffen wird [54]. Die Beendigung des Pumpenauswurfzyklus wird durch einen Rückgang des von der Pumpe ausgehenden Flusses ausgelöst. Sobald die Auswurfrate unter den Schwellenwert für das Auswurfende fällt, erlischt der elektrische Energiefluß zur Antriebseinheit, und die Pumpe kann sich bei der nächsten Kontraktion des linken Ventrikels wieder füllen.

Der *EKG-getriggerte Modus* ist eine alternative metachrone Betriebsart, wobei die Pumpenauswurfphase durch den vom LVAD-Monitor erkannten QRS-Komplex im EKG des LVAD-Trägers ausgelöst wird. Da der QRS-Komplex gleich zu Beginn der ventrikulären Systole auftritt, muß die Einleitung des Pumpenauswurfs dann vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der Systole aufgeschoben werden. Die geeignete QRS-getriggerte Auswurfverzögerung ist von der Herzfrequenz abhängig und erfordert eine Anpassung an deren Veränderungen. Da die QRS-Erkennung durch eine Schaltung innerhalb des LVAD-Monitors erfolgt, steht der EKG-getriggerte Modus nur dann zur Verfügung, wenn der Systemkontroller an den LVAD-Monitor des Personalcomputers als Basisversorgung angeschlossen ist [54].

Im *Festratenmodus* arbeiten die LVAD mit einer vom Bediener festgelegten Rate, unabhängig von dem Herzzyklus. Diese Funktion kann während der Implantation, bei Kammerflimmern oder niedrigem Herzzeitvolumen nützlich sein, da so die Rate für das gewünschte Schlagvolumen festgelegt und aufrechterhalten werden kann [54].

Im *Einzelschlagmodus* werden einzelne vollständige Zyklen der Pumpe vom Bediener selbst aktiviert. Der Einzelschlagbefehl wird während des Implantationsverfahrens verwendet, um z.B. Luft aus der Pumpe und Klappeneinheiten zu entfernen, bevor mit dem kontinuierlichen Pumpenbetrieb begonnen wird.

2.1.6 Nutzen und Risiken des LVAD

Die LVAD übernehmen als Kontraktionshilfe die Funktion des geschädigten Ventrikels und führen zu einer Stabilisierung der hämodynamischen Situation mit einer besseren Perfusion der Endorgane, die eine physische Rehabilitation des Patienten erlaubt [13, 55]. Die systemische Wirkungsweise kann (a) in eine Reduktion des Vorwärtsversagens mit (1) Normalisierung der renalen und hepatischen Funktionen sowie (2) der hämodynamischen Gesamtsituation und (b) in eine Reduktion des Rückwärtsversagens mit (3) Senkung des pulmonalen Widerstandes und (4) Ausschwemmung von Ödemen der körperabhängigen Partien differenziert werden. Durch diese pathophysiologischen Verbesserungen wird eine optimierte Ausgangssituation für die angestrebte HTX

geschaffen und die Prognose der Transplantfunktion postoperativ verbessert [11, 56]. Blutungen, Rechtsherzversagen, Luftembolien und fortschreitendes Multiorganversagen sind die häufigsten Gründe für die Frühmortalität und -mortalität nach LVAD-Implantation. In der späteren postoperativen Phase sind Infektionen, Thrombembolien und technisches Versagen des Systems die häufigsten Komplikationen [57, 58].

Blutungen sind die häufigsten mit dem Einsatz eines LVAD verbundenen Komplikationen. Bei den anfänglichen Erfahrungen benötigten 50 % der Patienten eine Reoperation wegen konservativ nicht beherrschbarer Blutungen. Erst der Einsatz des Serin-Protease-Inhibitors Aprotinin konnte das Risiko für größere Blutungen um 30 % senken. Perioperative Koagulopathie wegen hepatischer Dysfunktion, schlechter Ernährungszustand, durch kardiopulmonalen Bypass induzierte Thrombozytopenie und Thrombozytendysfunktion sowie die Größe des operativen Eingriffs mit medianer Sternotomie und kardialer Mobilisation sind potentielle Ursachen für perioperative Hämorrhagien [59, 60].

Mehr als 90 % der Patienten können mit isolierter linksventrikulärer Unterstützung hämodynamisch stabilisiert werden, sogar jene Fälle mit substantieller rechtsventrikulärer Dysfunktion, wenn ein effektiver Ersatz der Linksherzfunktion und eine Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfolgt. In der Vergangenheit starben perioperativ nahezu 20 % der Empfänger eines LVAD an schwerem *Rechtsherzversagen*. Durch das verbesserte perioperative Management und die Einführung der Stickstoffmonoxid-Inhalation, konnte der Einsatz des Right Ventricular Assist Devices von 15 % auf 7 % reduziert werden [61].

Etwa 25 % der LVAD-Empfänger sind durch klinisch relevante nosokomiale und systemassoziierte *Infektionen* bedroht. Nosokomiale Infektionen resultieren aus der langen Hospitalisation und Immobilisation, der endotrachealen Intubation, dem suboptimalen Ernährungszustand und dem multiplen Einsatz intravaskulärer und transurethraler Katheter. Die häufigsten systemassoziierten Infektionen betreffen die Austrittsstelle der Versorgungsleitung (drive line) und lassen sich mit lokaler Wundversorgung sowie Antibiotikagabe behandeln. Hingegen erfordern Infektionen der

das Pumpengehäuse tragenden Bauchwandtasche radikalere Maßnahmen wie offene Drainage, Debridement nekrotischer Bezirke und Ausführung des Versorgungskabels durch eine frische Austrittsstelle. In seltenen Fällen machen septische Verläufe den Ersatz des Systems notwendig. Glücklicherweise schließen die genannten Infektionen eine HTX nicht aus [58].

In der Vergangenheit zeigten über 20 % der LVAD-Träger *thrombembolische Ereignisse*. Mit der Einführung texturierter Blutkontaktflächen im TCI HeartMate® LVAD plus der zusätzlichen Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (TAH) und durch die konsequente Antikoagulation mit Phenprocoumon bzw. Warfarin bei Novacor® N 100-Empfängern konnte die Inzidenz thromembolischer Ereignisse gesenkt werden. Trotzdem stellt die Prävalenz thrombembolischer Komplikationen wie ischämische Hirninsulte, Nieren-, Mesenterial-, Milz- und Extremitäteninfarkte aufgrund der verschiedenen mit Blut in Kontakt tretenden Fremdmaterialien (z.B. Polyurethanbeutel, Dacron-Schlauchsystem, bioprothetische Klappensysteme) nach wie vor ein ungelöstes Problem dar (Abb. 10) [16, 19, 44, 57, 60, 62, 63].



Abb. 10: Adhäsionsthromben am bioprothetischen Klappensystem eines Novacor® N 100 nach Ausbau.

2.2 Ultraschall

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Als Ultraschall (US) bezeichnet man für das menschliche Ohr nicht mehr wahrnehmbare longitudinale Schwingungen im Frequenzbereich von >16.000 Hz (16 kHz), die sich als Welle in eine bestimmte Richtung ausbreiten. In der medizinischen Diagnostik setzt man US-Frequenzen zwischen $1.000.000$ Hz (1 MHz) und $20.000.000$ Hz (20 MHz) ein, um (1) unter Verwendung des Dopplereffektes (siehe auch Kap. 2.2.2), den Blutfluß hörbar zu machen und (2) Gewebestrukturen bildhaft darzustellen. Mit dieser nichtinvasiven Methode erhält man auf diese Weise anatomische und hämodynamische Informationen aus dem Körperinneren [64].

Schallwellen entstehen durch longitudinale mechanische sinusförmige Schwingungen, die durch folgende Parameter charakterisiert sind:

- (1) *Periodendauer* T , ist die Zeit, die für eine komplette mechanische Schwingung benötigt wird.
- (2) *Wellenlänge* λ , ist die Distanz zweier benachbarter mit gleicher Phase schwingender Teilchen.
- (3) *Frequenz* f , ist die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde.
- (4) *Amplitude* a , ist der größtmögliche Wert, den eine sich periodisch ändernde physikalische Größe bei einer Schwingung annimmt.
- (5) *Ausbreitungsgeschwindigkeit* c , ist die Geschwindigkeit mit der sich die Schallwelle ausbreitet.
- (6) *Impedanz* R (*Scheinwiderstand*), ist der Widerstand bei der Schallausbreitung.

Während seines Ausbreitungsweges durch ein beschalltes Medium erfährt der Schall eine Intensitätsabschwächung, die durch Absorption, Streuung und Reflexion bedingt ist. Die klinische Relevanz des US beruht auf die Nutzbarkeit dieser Reflexion und Streuung an Grenzschichten von Geweben mit unterschiedlicher Impedanz R , so dass heterogene Gewebeszusammensetzungen und die Binnenechostruktur unterschiedlicher Organe in typischer Weise dargestellt werden können. Für die Registrierung dieser US-Reflexion gilt folgender physikalischer Zusammenhang: bei einem beschallten Medium ist der Einfallswinkel der von einer Schallquelle ausgehenden Wellen gleich dem

Ausfallswinkel, wobei die reflektierte Schallintensität von der Impedanz R der reflektierenden Gewebe abhängig ist.

Die US-Erzeugung und -Ausdehnung basiert auf dem piezoelektrischen Effekt, entstanden durch elektrische Schwingung eines mit elektrischer Wechselspannung angeregten geschliffenen Quarzstabes, den sog. US-Schwingern (-Wandlern/-Transducer), die wechselseitige Konvertierung angelegter elektrischer Energie in US-Energie und umgekehrt ermöglichen. Diese Transducer befinden sich im Schallkopf des jeweiligen US-Gerätes. Man unterscheidet hier Transducer mit kontinuierlicher Schallemission (continuous wave = CW), die getrennte Sende- und Empfangselemente benötigen, und Transducer mit gepulster Schallemission (pulsed wave = PW), die für Sendung und Empfang nur ein Element besitzen, das in zeitlich variierbaren Abständen (bursts) alternierend emittiert und empfängt. Die CW-Methode wird zur Strömungsdetektion in Arterien und Venen ohne die Möglichkeit der räumlichen Differenzierung eingesetzt. Demgegenüber liefert die PW-Methode durch räumliche Differenzierung zusätzlich die Möglichkeit zur Geschwindigkeitsmessung [65].

2.2.2 Der Dopplereffekt

Die physikalische Grundlage der Dopplersonographie für die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in den Arterien ist der nach dem Wiener Mathematiker Christian Doppler (1842) benannte Dopplereffekt, der die Frequenzverschiebung einer Wellenfront bei relativer Bewegung zwischen Sender und Empfänger beschreibt [66]. Trifft eine Schallwelle auf ein bewegtes Objekt (z.B. Erythrozyt), so wird die Frequenz der reflektierten Schallwelle proportional zur Objektgeschwindigkeit in Richtung auf die Schallquelle hin (Frequenzzunahme) oder von ihr weg (Frequenzabnahme) verschoben (Abb. 11) [23].

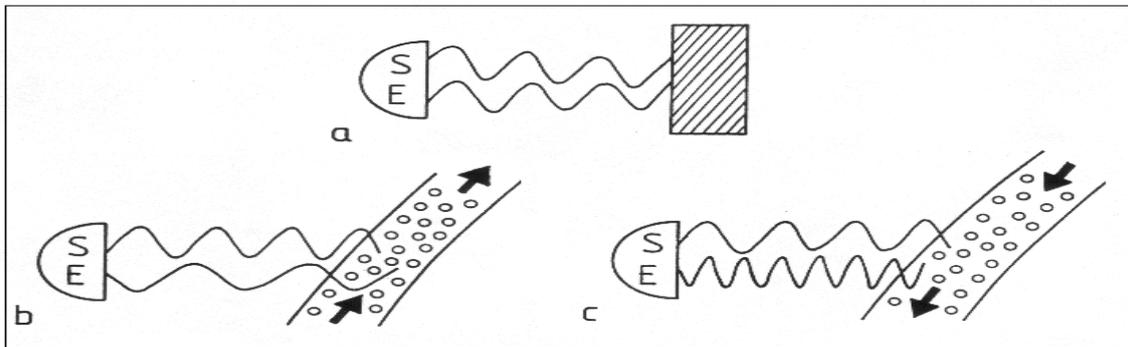


Abb 11: Schematische Darstellung des Dopplerprinzips (S=Sender, E=Empfänger) **a:** Auftreffen der Dopplerfrequenzen auf eine unbewegte Reflexionsfläche ohne Frequenzveränderung, **b:** sich von der Schallfläche entfernende Elemente (z.B. korpuskuläre Bestandteile des Blutes) bewirken eine Frequenzabnahme, **c:** sich auf die Schallquelle zubewegende Elemente führen zu einer Frequenzzunahme (Quelle: Von Reutern GM, Buedingen HJ; Ultraschalldiagnostik der hirnvorsorgenden Arterien, Dopplersonographie der extra- und intrakraniellen Arterien, Duplex-Sonographie; Stuttgart, New York; Thieme Verlag; 1989).

Die Frequenzdifferenz zwischen der emittierten und der reflektierten Schallwelle ist der *Dopplershift* Δf , der abhängig ist von der *Schallgeschwindigkeit* c , der *Objektgeschwindigkeit* v und von der *Frequenz* f der emittierten Welle. Ein positiver Dopplershift bedeutet also Fluß auf die US-Sonde zu, ein negativer Shift Fluß von der Sonde weg. Anhand dieses Dopplershifts lässt sich nun die Blutflussgeschwindigkeit (BFG) berechnen (Abb. 12) [67, 68]. Unter Berücksichtigung des *Beschallungswinkel* α gilt: $\Delta f = 2v \cdot f \cdot \cos \alpha / c$

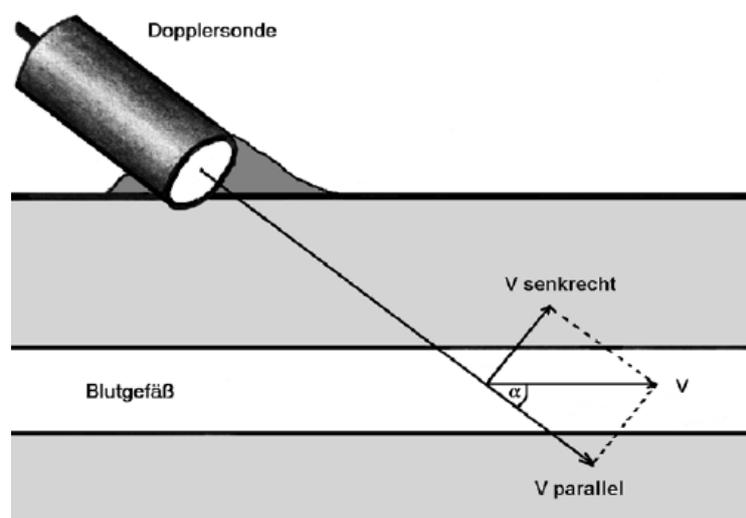


Abb. 12: Vektorielle Darstellung der BFG in Abhängigkeit vom Beschallungswinkel α (Quelle: Widder B, Doppler- und Duplexsonographie der hirnvorsorgenden Arterien; Berlin, Heidelberg; Springer-Verlag; 1995).

Das Messvolumen (Sample Volume = SV) des US-Signals erfasst mit seinem Sendestrahl das komplette Gefäßvolumen einer unter physiologischen Bedingungen laminär durchströmten Arterie. Entsprechend der unterschiedlichen Geschwindigkeitskomponenten des laminären Strömungsprofils reflektieren die jeweilig beschallten Blutkörperchen unterschiedliche durch Dopplershift modulierte Frequenzen, die mittels einer Spektralanalyse (Fast Fourier Transformation = FFT) als farbskaliertes Dopplerspektrum auf dem Display dargestellt werden. Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden (s) und auf der y-Achse ist die BFG (cm/s) ablesbar. Ein Punkt der Kurve entspricht der Dopplerfrequenz und somit der Geschwindigkeit, mit der gerade eine gewisse Anzahl von Blutkörperchen zu einem bestimmten Zeitpunkt durch das Gefäß strömten. Die Intensität (dB), mit der die einzelnen Frequenzen zurückgestreut werden, werden farbkodiert dargestellt. Die blaue Farbkodierung entspricht geringer, grün und gelb mittlerer und rot starker Intensität. Die Farbpunkte über der Nulllinie geben die Strömung auf die Sonde zu und die unter der Nulllinie die Strömung von der Sonde weg wieder (Abb. 13) [69-71].

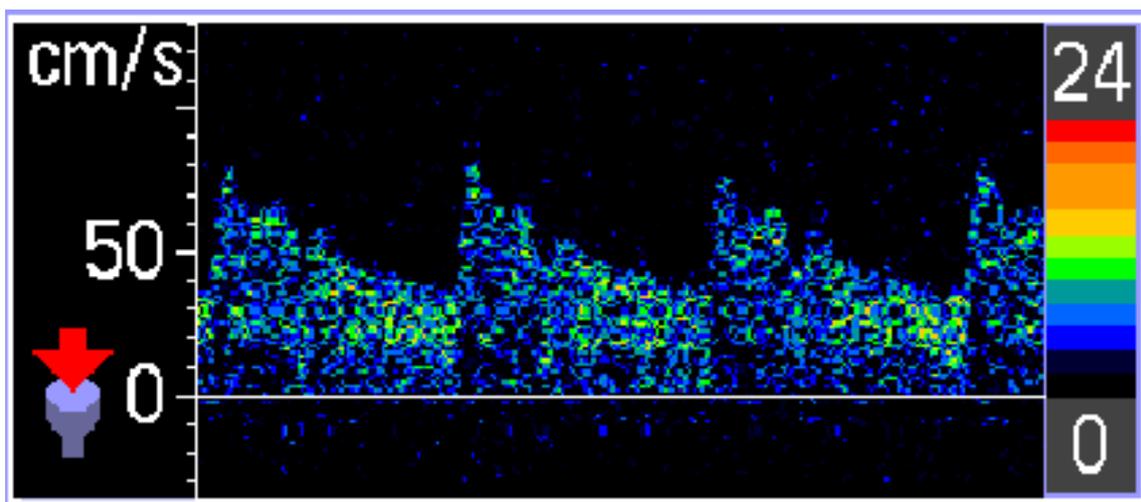


Abb. 13: farbskaliertes Frequenz-Zeit-Spektrum des Dopplersignals der Arteria cerebri media im sog. FFT-Modus (Quelle: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB; *New Trends in Cerebral Hemodynamics*; Amsterdam; Elsevier Science; 1997)

2.2.3 Die transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Bei der TCD verwendet man gepulste US-Wellen geringer Sendefrequenz (1-2 MHz), mit denen die Schädelknochen an Stellen geringer Dichte, den sog. Knochenfenstern oder Schallfenstern, durchschallt und umgekehrt reflektierte Dopplersignale der intrakraniellen Hirnarterien empfangen werden können [69, 72]. Die Gefäßabschnitte des Circulus arteriosus Willisii sowie die ihn versorgenden Arterien des Karotis- und vertebrobasilären Systems (Abb. 14) können über drei unterschiedliche Schallfenster untersucht werden: (1) transtemporal, (2) transorbital und (3) suboccipital/transnuchal [64]. Die Identifikation der einzelnen Gefäße erfolgt anhand der Sondenposition, der Beschallungstiefe, der Blutflussrichtung und des Strömungsprofils abgeleiteter Gefäße sowie ggf. durch Kompression extrakranieller Gefäße [64, 69].

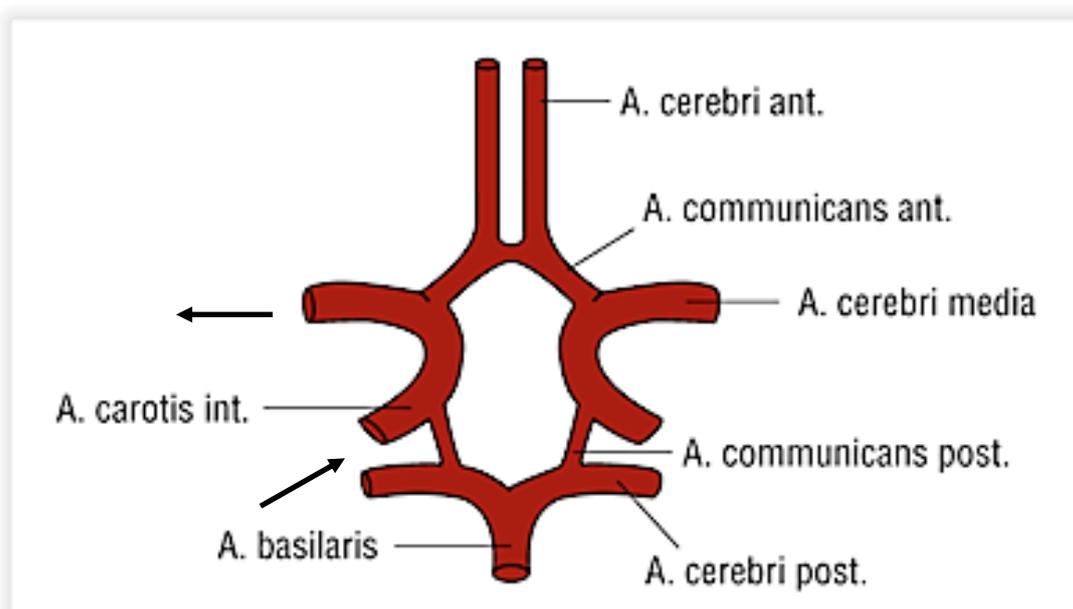


Abb. 14: Schematische Darstellung der Gefäßabschnitte des Circulus arteriosus cerebri (Quelle: Roche Lexikon Medizin; 5. Aufl.; Urban & Fischer 2003).

Durch das transtemporale Schallfenster (Sondenposition vor dem Tragus auriculi) erfolgt in einer Tiefe von etwa 50 mm die Beschallung der Arteria cerebri media (MCA). In der Regel ist diese zwischen 30 – 60 mm Eindringtiefe in ihrem anatomischen Verlauf zu verfolgen und unter Berücksichtigung der jeweiligen Flussrichtung in ihre unterschiedlichen Abschnitte T- Gabel (M1- und A1-Segment) und M2-Segment einzuteilen (Abb. 15).

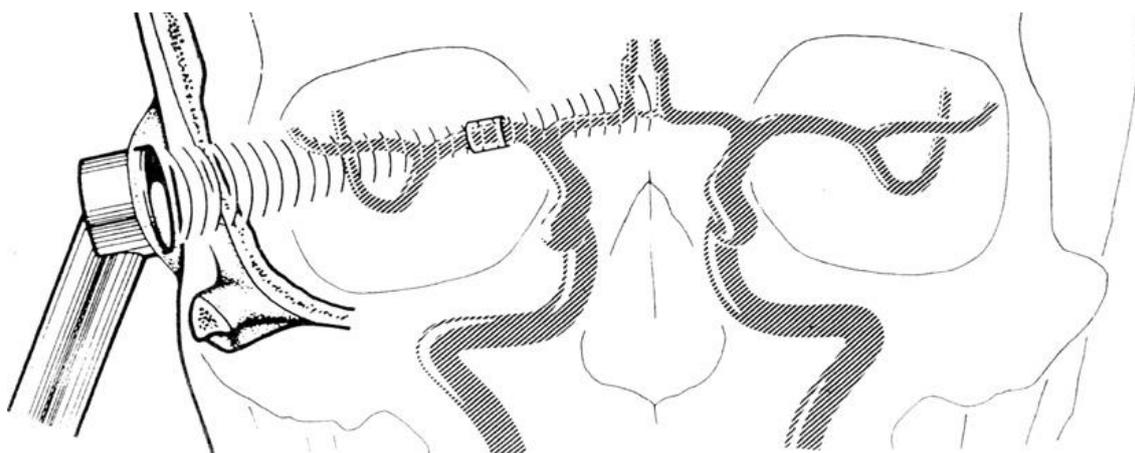


Abb. 15: Unilaterale transtemporale Dopplersonographie der A. cerebri media (MCA).

Im klinischen Alltag wird die TCD als diagnostische Methode zur Beurteilung der Hirndurchblutung eingesetzt, um Stenosen oder diffuse hämodynamische Störungen in den einzelnen Gefäßabschnitten des Circulus arteriosus Willisii zu erfassen. Hierzu gehört insbesondere das Erkennen intrakranieller Gefäßverschlußprozesse, die Erfassung von Art und Ausmaß der intrakraniellen Kollateralisierung bei hochgradigen extrakraniellen Gefäßstenosen, die Bestimmung der Vasomotorenreserve sowie das TCD-Monitoring während offener Operationen am Herzen und an den Karotisarterien. Die in der TCD gemessenen BFG in den verschiedenen Gefäßabschnitten (39 - 55 cm/s) korrelieren mit denen im Angiogramm gemessenen und sind in ihrer Aussagekraft bestätigt worden [73, 74].

2.3 Mikroembolische Signale (MES)

2.3.1 Historischer Überblick

Die ersten Berichte zur sonographischen Mikroemboli-Detektion wurden Mitte der 60er Jahre publiziert. Sie beschrieben 2 Risikosituationen für Luftembolien: (1) der offenen Herzoperation bei extrakorporaler Zirkulation (EKZ) [75, 76] und (2) der Dekompressionskrankheit von Tiefseetauchern [77]. Im Jahre 1965 berichteten Austen et al. [76] erstmals von tierexperimentellen Befunden während offener Herzoperationen, bei denen kleinste Luftbläschen während der Passage durch den US-Fokus detektiert

wurden, die mit einem charakteristischen, flüchtigen Intensitätsanstieg im Dopplerspektrum einhergingen. Ähnliche flüchtige hochintense Signale detektierten Gillis et al. [77] 1968 an Schweinen mit einer in die Vena cava inferior implantierten US-Sonde bei künstlich induzierter Dekompressionskrankheit. Die von ihnen registrierten gasförmigen Embolien manifestierten sich durch ein akustisches Signal in Form eines „Chirpen, Pfeifen, Schnippen oder Plopps“. Ebenfalls 1968 detektierten Spencer et al. [75] dekompensionsinduzierte Mikroemboli simultan in der unteren Hohlvene und in der Aorta eines Schafes. Durch die wesentlich höhere Anzahl von MES in der Vena cava inferior konnten sie nachweisen, dass die Lunge eine Filterfunktion für gasförmige Mikroemboli besitzt. Im Jahre 1969 wurden erstmals Untersuchungen am Menschen vorgenommen, die ebenfalls solche Embolien bei Tauchern und während Carotisendarterektomien sowie bei Operationen am offenen Herzen nachwiesen [78, 79]. Die ersten nichtgasförmigen Mikroemboli wurden wahrscheinlich Anfang der 70er Jahre durch Beschallung der V. femoralis nach Oberschenkelfraktur sowie während totaler Hüftendoprothese beobachtet und jeweils als Fettembolien gewertet [80].

Mit Einführung der TCD im Jahre 1982 durch Aaslid et al. [81] konnten Dopplerspektren der basalen Hirnarterien nichtinvasiv dargestellt werden. Ab 1987 setzten Padayachee et al. [82] diese Methode systematisch zur transkraniellen Mikroemboli-Detektion an Menschen nutzen. Sie bestimmten die Prävalenz intrakranieller MES während offener Herzoperationen mit EKZ durch kontinuierliche Beschallung der MCA. Dabei konnten sie eine Korrelation von MES zu bestimmten Operationsabschnitten und einen MES-reduzierenden Effekt durch Verwendung arterieller Filter für die extrakorporale Zirkulation nachweisen. Allgemeine Aufmerksamkeit in der neurovaskulären Diagnostik erlangte diese Methode jedoch erst nach dem Bericht von Spencer et al. [78] im Jahre 1990 über intrakraniell zirkulierende MES während Carotisendarterektomien. Das besondere dabei war, dass MES nicht nur nach der Gefäßeröffnung und nach Entfernung der Karotisgefäßklemme beobachtet wurden, sondern bereits zuvor während des Betastens und der Präparation an der noch nicht eröffneten Halsregion. Letzteres war ein Argument dafür, dass es sich bei diesen frühen intraoperativen MES-Detektionen nicht um Luftbläschen, sondern um mechanisch aus der Carotisplaque herausgelöste solide Mikroembolien handelte. Dazu

passte aus physikalischer Sicht auch, dass der Intensitätsanstieg dieser mutmaßlich soliden Mikroemboli wesentlich geringer im Vergleich zu den lufthaltigen Mikroemboli nach Gefäßeröffnung war. Durch Injektion standardisierter Mikropartikel in Tiermodellen und einem Flussmodell von Markus et al. wurden konstant flüchtige hochintensive Dopplersignale mittels TCD detektiert. Damit konnte der Zusammenhang zwischen der intravaskulären Passage realer Mikropartikel und dem Auftreten flüchtiger, mutmaßlich mikroembolischen Signale eindrucksvoll belegt werden. In der Literatur wurden die detektierten mikroembolischen Signale als MES oder auch HITS („High Intensity Transient Signals“) bezeichnet [83, 84].

2.3.2 Physikalische Grundlagen

Die Kenntnis wesentlicher technischer und physikalischer Grundlagen ist für den klinischen und wissenschaftlichen Umgang mit dieser diagnostischen Methode unumgänglich. Erst dadurch können Möglichkeiten und Grenzen dieses Verfahrens sowie technische Neuerungen besser eingeschätzt werden. Nach der vom französischen Mathematiker Jean-Baptiste Joseph Fourier beschriebenen Fast-Fourier-Transformation (FFT) wird das Dopplerfrequenzspektrum des TCD-Signals vor allem durch die biophysikalischen Eigenschaften des beschallten Objektes bestimmt. Die empfangenen Doppler-Audio-Signale (sog. prä-FFT-Signal) werden als Spektrum von Grundschwingungen dargestellt. Hierbei beinhalten die 2 Hauptparameter, die *Frequenz* und die *Intensität* des Dopplersignals jeweils unterschiedliche, sich ergänzende Informationen, die Rückschlüsse auf die biophysikalischen Eigenschaften des beschallten Reflektors zulassen [23, 25].

Die *Frequenz* des TCD-Signals liefert Informationen zur *Geschwindigkeit* (*cm/s*) des Mikroembolus, da bei Relativbewegung von Quelle und Empfänger zueinander eine Frequenzänderung der ausgesandten US-Welle (Dopplereffekt) registriert wird. Die empfangene Dopplerfrequenz nach sog. Dopplerfrequenzshift liefert somit Informationen über die relative Geschwindigkeit des beschallten Reflektors. Dieses Prinzip ist Grundlage der dopplersonographischen Messungen von BFG (Erythrozyten als Reflektor), kann jedoch auch auf die MES-Detektion angewendet werden (Mikroemboli als Reflektor) [85, 86].

Die *Intensität* (dB) des Dopplersignals liefert Informationen zur *Beschaffenheit* des Mikroembolus. Der Grad der Reflexion eines ausgesandten US-Signals ist proportional zur Impedanzdifferenz der angrenzenden Medien. Die Intensität der reflektierten US-Energie ist umso größer, je ausgeprägter die Dichtedifferenz zweier beschallter Gewebe ist. Zusätzlich nimmt das Ausmaß der reflektierten US-Energie mit der Größe des Reflektors zu (Anstieg der harmonischen, auf die Sonde fokussierten US-Reflexion) und ist von der Oberflächenbeschaffenheit abhängig. Die Signalintensität, also die Dichte der jeweils empfangenen Frequenzen, wird im Dopplerspektrum in Dezibel (dB) angegeben und in der Regel farbkodiert dargestellt. Im physiologischen Zustand wirken ausschließlich Erythrozyten als effektive US-Reflektoren, so dass spontan nur geringe Intensitätsänderungen auftreten und das Intensitätsprofil die Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten in dem beschallten Gefäßabschnitt widerspiegelt. Das Auftreten eines in Relation zum Erythrozyten (Durchmesser ca. 7 μm) sehr großen Mikropartikels (Durchmesser ca. 500-1000 μm) innerhalb des US-Meßvolumens führt, gemäß o.g. Gesetzmäßigkeiten, zu einer starken Zunahme der US-Reflexion und damit zu einem hörbaren und im Dopplerfrequenzspektrum sichtbaren Intensitätsanstieg. Diese Intensität fällt dabei umso höher aus, je größer der Durchmesser und je niedriger die Gewebedichte des Mikropartikels ist. Da ein Mikroembolus mit dem Blutstrom fortgeleitet wird und somit das TCD-Meßvolumen rasch wieder verlässt, ist dieser Intensitätsanstieg nur sehr flüchtig (Abb. 2.3.2.1) [71, 87].

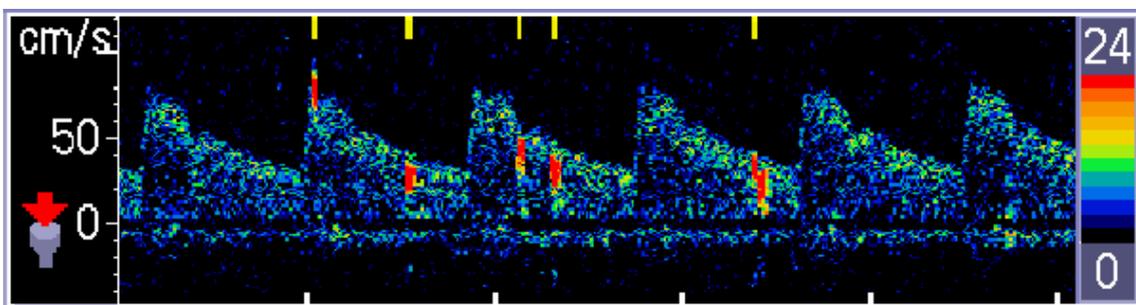


Abb. 16: Dopplerspektrum der Arteria cerebri media mit mehreren transienten Intensitätsanstiegen (rot) als MES (Quelle: Klingelhöfer J, Bartels EM, Ringelstein EB; *New Trends in Cerebral Hemodynamics*; Amsterdam; Elsevier Science; 1997).

2.3.3. Identifikationskriterien von MES

Um eine Standardisierung in der MES-Detektion zu erzielen, wurden 1995 durch die International Consensus Group on Microembolus Detection [67] folgende basale Identifikationskriterien eines MES erarbeitet:

- 1) Das *Signal* ist kurz und darf *maximal 300 ms* andauern. Die individuelle Dauer des Signals hängt von der Passagegeschwindigkeit des Embolus durch das Messvolumen ab.
- 2) Der *relative Intensitätsanstieg* des Signals muß *mindestens 3 Dezibel (dB)* im Vergleich zum TCD-Hintergrundsignal betragen. Der individuelle Intensitätsanstieg hängt von den Eigenschaften des Mikroembolus ab. Da der relative Intensitätsanstieg in den verschiedenen TCD-Geräten sehr unterschiedlich berechnet wird, hängt der angegebene Identitätsanstieg somit auch stark von den technischen Parametern des TCD-Gerätes ab [69].
- 3) Das *Signal* muß sich bei Verwendung eines adäquat großen Messbereichs *unidirektional* innerhalb des Dopplerfrequenzspektrums des beschallten Gefäßes zeigen. Trotz Wahl eines sehr großen Messbereiches ist ein bidirektionales Signalaufreten nicht immer zu vermeiden. Bei extrem hochintensen Signalen (z.B. bei gasförmigen Mikroemboli) kann eine Systemübersteuerung (spectral overload) des TCD-Gerätes mit einem konsekutiv bidirektionalen Signal außerhalb des Frequenzspektrums auftreten. Letzteres ist Ausdruck des sog. „Alias-Effektes“. In diesem Falle muß anhand der übrigen Identifikationskriterien eine Bewertung des Signals erfolgen.
- 4) Das *Signal* muß mit einem typischen klickenden, schnippenden akustischen Signal („*Schnippen, Chirpen oder Ploppen*“) einhergehen, deren individueller Charakter variiert und von den akustikophysikalischen Eigenschaften des Embolus und des TCD-Gerätes abhängt.

2.3.4 Identifizierung von Artefaktsignalen

Artefaktsignale (AS) können zu ähnlichen transienten Intensitätsanstiegen des TCD-Signals führen und stellen eine ernstzunehmende Fehlerquelle dieser Technik dar. Die sichere Abgrenzung nicht-embolischer AS von echten MES ist daher notwendige Voraussetzung für den diagnostischen Einsatz dieser Methode. Es können, je nach Entstehungsmechanismus, externe und interne AS unterschieden werden [69, 88, 89].

Externe AS werden mechanisch durch Bewegungen der Kopf- und Gesichtsmuskulatur des Patienten (wie z.B. Sprechen und Husten) oder durch Manipulationen an der TCD-Sonde ausgelöst. Durch Beobachtung des Patienten während der TCD-Ableitung können potentielle Artefaktquellen und damit nahezu sämtliche externe AS sicher identifiziert werden. Zusätzlich treten diese Signale meist bidirektional auf dem TCD-Bildschirm auf und besitzen kein klingendes, sondern vielmehr ein kratzendes, knackendes oder schleifendes Geräusch.

Interne AS werden nicht durch äußere Einflüsse, sondern durch Strömungsturbulenzen innerhalb einer Stenose oder an Gefäßabzweigungen sowie durch rasche, meist frühsystolische Geschwindigkeitsänderungen ausgelöst werden. Diese treten gehäuft bei Patienten mit künstlichen Herzklappen auf, kommen aber selten auch bei Normalpersonen vor [85, 88]. Die meisten Phänomene können anhand des regelmäßigen, repetitiven Auftretens und der identischen Position innerhalb des Herzzyklus sowie durch ihren meist unharmonischen Klang und einer Frequenz von <400 Hz als AS identifiziert werden [78]. In seltenen Fällen können AS den echten MES jedoch so sehr ähnlich sein, dass eine definitive Abgrenzung nur durch Hinzuziehung technischer Hilfsmittel wie z.B. Mehrkanal-Monitoring möglich ist [90, 91].

2.3.5 Mehrkanal-TCD-Monitoring

Die Verwendung eines Mehrkanal-TCD-Gerätes mit sog. multigate device zur MES-Detektion schlug Aaslid erstmals 1994 während des 8. Internationalen Symposiums für zerebrale Hämodynamik in Münster vor. Im Jahre 1996 evaluierten Georgiadis et al.

[90] das sog. Mehrkanal-Monitoring (multigate technique) systematisch als Methode zur MES-Detektion respektive AS-Diskriminierung. Das zugrundeliegende Prinzip beruht darauf, dass durch Verwendung einer Mehrkanal-US-Sonde ein Gefäß simultan in verschiedenen Tiefen durch mehrere, hintereinander geschaltete Kanäle beschallt werden kann. Aufgrund des sequentiellen Auftretens in den verschiedenen Tiefen mit einem bestimmten Zeitversatz (time displacement) ist ein zirkulierender Mikroembolus besser von einem AS zu unterscheiden, welches charakteristischerweise simultan in allen / mehreren Kanälen auftritt.

1996 benutzten Smith et al. [88] eine Zweikanal-Doppler-Einheit, um AS von echten MES zu differenzieren. Ihrer Untersuchung legten sie die Hypothese zugrunde, dass sich Mikroemboli innerhalb eines Gefäßes mit dem Blutfluß über eine bestimmte Zeit fortbewegen. Beschallt man nun die Arteria cerebri media mit zwei Messvolumina in verschiedener Tiefe, so erscheint das MES zunächst im medialen Messvolumen (proximal sample volume) und bewegt sich weiter auf die US-Sonde zu, um schließlich das laterale Messvolumen (distal sample volume) zu passieren. Die Zeitverzögerung zwischen dem Erscheinen der zwei Signale in ihren jeweiligen Detektions-Kanälen ist proportional zu der Fortbewegungszeit, die der Embolus benötigt, um nacheinander in den Messvolumina verschiedener Tiefe zu erscheinen (Abb. 17).

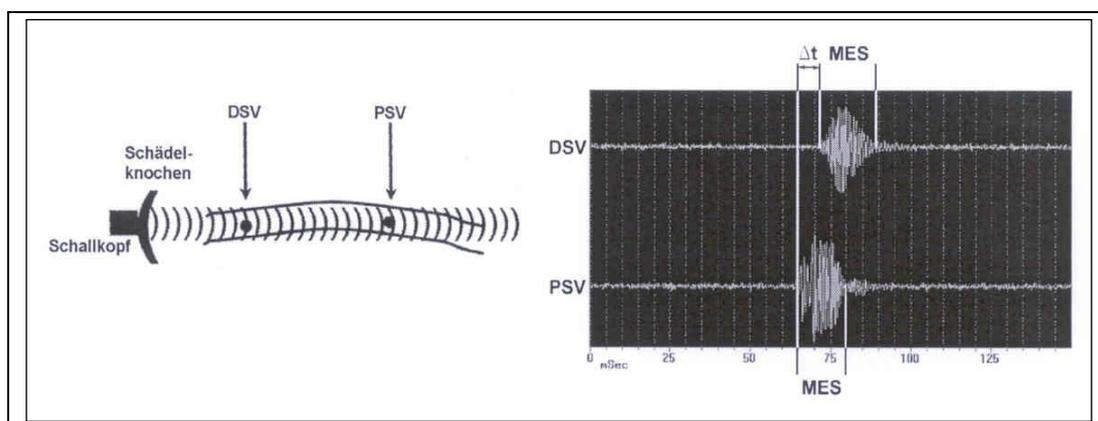


Abb. 17: Schematische Darstellung der 2 Kanaltechnik MES-Detektion mit prä-FFT-Signal des Mikroemboli in der „time domain“. Der Zeitversatz (Δt) zwischen proximalem Messvolumen (PSV) und distalem Messvolumen (DSV) hängt dabei von der BFG und der Größe der Messvolumina selbst ab (Quelle:[90]).

Zur genaueren Quantifizierung des Zeitversatzes von MES zwischen den zwei Kanälen verwendeten Smith et al. [88] nicht das Dopplerspektrum, sondern das sog. prä-FFT-Signal (time domain signal), welches zusätzlich Informationen über Frequenz- und Amplitudenänderungen des MES liefert. AS fielen dabei ausnahmslos als zeitgleich erscheinende Amplitudenanstiege in den beiden Kanälen auf und konnten daher sicher als solche identifiziert werden (Abb. 18).

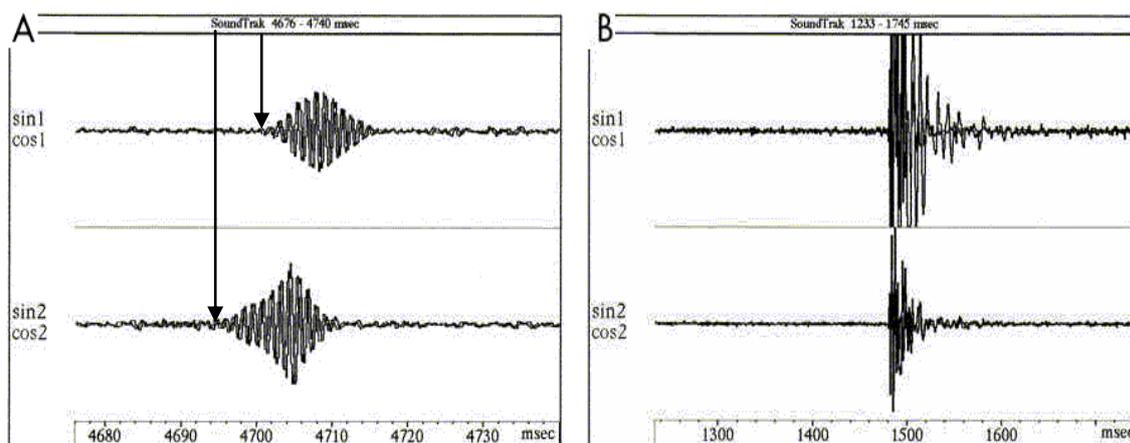


Abb. 18: 2-Kanal-Ableitung des Dopplersignales eines (A) Mikroembolus mit Zeitversatz (Pfeile) und eines (B) durch Fingertippen an der Dopplersonde erzeugten Artefaktes ohne Zeitversatz im sog. prä-FFT-Modus (Quelle:[92]).

2.3.6 Akustikophysikalische Typisierung von MES

Neben den zuvor ausführlich beschriebenen TCD-Systemparametern determinieren insbesondere Größe und strukturelle Zusammensetzung des Mikroembolus die akustikophysikalischen Eigenschaften des MES. Eine Typisierung der Mikroemboli anhand dieser akustikophysikalischen Eigenschaften erlaubt neben der quantitativen auch eine qualitative MES-Analyse, die sowohl das diagnostische als auch prognostische Potential dieser Untersuchungsmethode erheblich vergrößert.

Russel et al. [93] wiesen 1991 erstmals an einem Kanninchenmodell unter Verwendung verschieden großer und strukturierter Mikropartikel in vivo den Zusammenhang zwischen MES-Intensität und Partikelstruktur nach. Darüberhinaus fanden Markus et al. [94] 1993 in einem Flussmodell für eine gegebene Embolusstruktur eine scharfe

Korrelation zwischen Partikelgröße und Signalintensität. In einem Schafmodell konnten Markus et al. [84] 1994 schließlich zeigen, dass Glasmikrosphären aufgrund des hohen Impedanzsprunges bereits ab einer Größe von 5 – 20 μm , hingegen Atheromemboli erst ab einer Größe von 200 μm detektierbar waren. Zusätzlich zeigten Atherompartikel verglichen mit Plättchenthromben gleicher Größe signifikant höhere MES-Intensitäten.

In nachfolgenden klinischen Studien versuchten 1994 jeweils Bunegin et al. [87] und Georgiadis et al. [95] anhand der Charakteristik des MES, eine strukturelle Einschätzung des zugrundeliegenden Mikroembolus vorzunehmen. Jedoch stellte sich keines der benutzten Verfahren als praktikabel heraus, da sowohl Partikelgröße als auch Partikelstruktur die Signalcharakteristik eines Embolus beeinflussen. Zudem konnten Droste et al. [85] 1994 zeigen, dass auch die BFG die MES-Intensität beeinflusst und eine verlässliche Mikroemboli-Differenzierung zusätzlich erschwert. 1997 gelangen Kaps et al. [96] der schlüssige Beweis, dass die an Patienten mit künstlichen Herzklappen detektierten MES nicht durch solide Mikroemboli, sondern durch an den Klappen entstehende Kavitationsbläschen hervorgerufen werden. Dies gelang allerdings nicht mittels MES-Analyse, sondern durch Inhalation von hyperbarem Sauerstoff, der zu einer hochsignifikanten Reduktion der MES-Zahlen von Herzklappenpatienten führte. Hingegen konnten Droste et al. [97] im selben Jahr diese Reduktion von MES an Patienten mit arterieller Emboliequelle nicht erzielen. Physikalisch ist dieses Phänomen dadurch zu erklären, dass der hochkonzentrierte Sauerstoff den Stickstoff im Blut verdrängt, der wiederum für die kavitationsinduzierten MES verantwortlich ist. Unter Sauerstoff-Inhalation entstehen - anstelle stabiler, stickstoffhaltiger Partikel - vermehrt instabile, sauerstoffhaltige Mikrobläschen an den Klappenrändern. Da letztere schnell zurück in Lösung gehen, resultiert eine stark reduzierte Rate intrakranieller MES.

Smith et al. [88] benutzten schon 1996 ein Zweikanal-Doppler-System, um über die Auswertung des Zeitversatzes im prä-FFT-Signal (time domain) zwischen echten MES und Artefaktensignalen differenzieren zu können (Abb. 18). Hierbei beobachtete dieselbe Arbeitsgruppe bei einem beträchtlichen Prozentsatz der detektierten MES bedeutende Frequenzveränderungen im sog. prä-FFT-Signal. In einer 1997 nachfolgenden Studie untersuchten Smith et al. [23], ob diesem Phänomen der MES-Frequenzänderungen in der prä-FFT-Darstellung strukturelle Charakteristika der detektierten Mikroemboli

zugrunde liegen. Hierzu wurden die Doppler-Signale von 200 soliden und 200 gasförmigen Emboli im prä-FFT-Modus eines Zweikanal-Doppler-Systems visualisiert. Das prä-FFT-Signal (time domain signal) eignet sich besonders gut zur Beurteilung von Frequenzveränderungen eines embolischen Signals, da auf der Abzisse die Zeit (ms) sowie die Nulldurchgangsfrequenz und auf der Ordinate die Amplitude dargestellt werden. Bei der Analyse der 400 Mikroemboli anhand der Frequenzänderungen im prä-FFT-Signal konnten Smith et al. [23] drei unterschiedliche Haupttypen von Frequenzmodulationen definieren (Abb. 19-21):

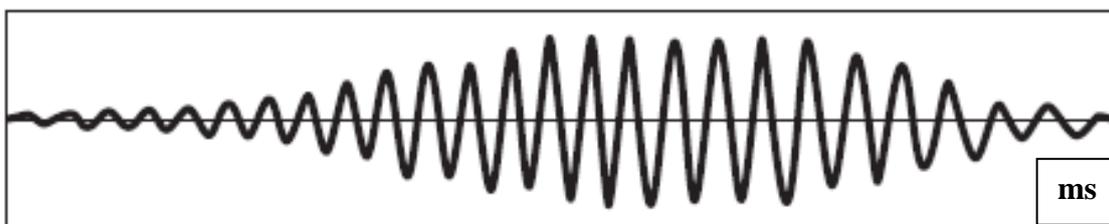


Abb. 19: *Typ I = keine Frequenzänderung (no modulation = Nm)*

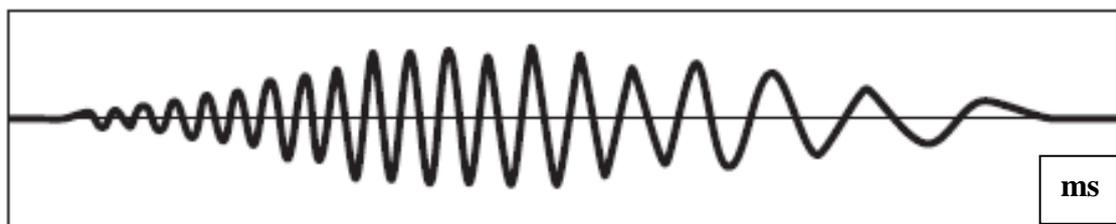


Abb. 20: *Typ II = schrittweise Frequenzänderung (gradual change = Gc) z.B. in Form einer Frequenzabnahme*



Abb. 21: *Typ III = plötzliche Frequenzänderung (rapid change = Rc)*

Auffallend bei dieser Klassifikation war, dass über 70 % der soliden Mikroembolien keine Frequenzänderung in ihrem prä-FFT-Signal zeigten, demgegenüber aber nur 19 % der gasförmigen Mikroemboli dieser Kategorie (Typ I und II) angehörten.

Besonders bemerkenswert ist jedoch das Ergebnis, dass 43 % der gasförmigen Mikroemboli als Typ III klassifiziert wurden, während kein solide strukturierter Embolus diesem Typ III zugeordnet wurde. Diese Ergebnisverteilung kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass anhand dieses Verfahrens der Mehrkanaltechnik mit prä-FFT-Analyse eine Unterscheidung zwischen gasförmigen und soliden Mikroemboli möglich ist.

Ein weiterer Parameter, der zur Diskriminierung zwischen gasförmigen und soliden Mikroemboli beiträgt, ist die sog. sample volume length (SVL). Die SVL (cm) errechnet sich aus dem Produkt der Dauer (ms) und mittleren Geschwindigkeit v_{mean} (cm/s) eines MES und beschreibt die Gefäßlänge, über die das entsprechende embolische Signal detektiert wurde:

$$\mathbf{SVL = v_{mean} \times Dauer}$$

Gemäß der physikalischen Eigenschaft, dass Luft mehr US reflektiert, definierten Smith et. al [98] für die „time domain“-Analyse als optimalen SVL Schwellenwert 1,12 cm (Sensitivität 90%, Spezifität 96%), um zwischen solider (SVL \leq 1,12 cm) und gasförmiger (SVL $>$ 1,12 cm) Mikroembolus-Struktur diskriminieren zu können.

2.3.7 Klinische Relevanz und Prävalenz von MES

Drei Fakten sprechen dafür, dass die MES tatsächlich durch zirkulierende klinisch überwiegend stumme Mikroemboli hervorgerufen werden.

- 1) In Röhren- und Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass ein MES nur ausschließlich dann auftrat, wenn ein in den Kreislauf eingeführter Mikroembolus das US-Messvolumen passierte [85, 93].
- 2) Drei unabhängige Studien an Patientengruppen mit hochgradigen ACI-Stenosen konnten ein nahezu vollständiges Verschwinden der MES-Rate in der MCA nach operativer Entfernung der vorgeschalteten ACI-Stenose nachweisen [99, 100].

- 3) Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass bei Hochrisikopatienten für Schlaganfälle, die hohe MES-Raten aufwiesen, nach einer Bolus-Injektion von Acetylsalicylsäure (ASS) die Inzidenz und Frequenz von MES innerhalb kürzester Zeit signifikant gesenkt werden konnten [101].

Georgiadis et al. [102] stellten 2002 in einer zusammenfassenden Studie fest, dass bisher nur folgende zwei Anwendungen der MES-Detektion für eine eindeutig belegte klinische Relevanz für individuelle Patienten besitzen:

- 1) TCD-Monitoring während der ersten postoperativen Stunden nach einer Carotis - Endarteriektomie (CEA) zur Identifikation von Patienten mit drohendem ACI-Verschluss und
- 2) TCD-Monitoring von Patienten mit asymptomatischer ACI-Stenose oder verschiedenen Autoimmunkrankheiten zur Abschätzung des embolischen Risikos bzw. der Aktivität der Erkrankung.

Es fehlen bisher große prospektive Studien, die für die einzelnen zerebrovaskulären Krankheiten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Nachweis, der Anzahl und der Intensität der MES und dem Schlaganfallrisiko herstellen. Einige kleinere bereits durchgeführte Studien sind richtungsweisend für einen solchen Zusammenhang [73, 74, 99, 103, 104].

Tabelle 1 zeigt die Prävalenz von MES sowohl bei Kollektiven von Kontrollpersonen als auch bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten oder während etablierter Interventionen mit erhöhtem Risiko für klinisch manifeste cerebrovaskuläre Embolien. Die Kontrollpersonen zeigten in aller Regel keine MES. Den wenigen detektierten MES bei Kontrollpersonen lagen in der Frühphase der Studien mutmaßlich unerkannte Emboliequellen zugrunde [105]. Diese Vermutung wird dadurch erhärtet, dass Schulte-Altdorneburg et al. [106] in einer post-mortem-Studie nur bei Patienten mit nachweisbarer Emboliequelle zu Lebzeiten MES detektiert hatte.

Kollektiv	MES-Prävalenz	Literaturangaben
Kontrollpersonen	0% (0/26) 0% (0/15) 1,7% (2/118) 0% (0/20)	Markus et al. 1995 [107] Braekken et al. 1995 [108] Daffertshofer 1996 [83] Droste et al. 1999 [109]
Akuter ischämischer Insult	14% (15/104) 56% (34/61)	Batista et al. 1999 [110] Delcker et al. 2000 [111]
Hochgradige extrakranielle symptomatische ACI-Stenosen	82% (27/33) 41% (17/41)	Siebler et al. 1994 [112] Droste et al. 1999 [109]
Hochgradige extrakranielle asymptomatische ACI-Stenosen	16% (9/56) 14% (4/29)	Siebler et al. 1994 [112] Droste et al. 1999 [109]
Mechanische Herzklappen	58% (45/77) 85% (17/20)	Georgiadis et al. 1997 [113] Droste et al. 1997 [114]
Herzklappen-Bioprothesen	9% (1/11) 43% (3/7)	Markus et al. 1994 [84] Georgiadis et al. 1997 [97]
Vorhofflimmern	21% (5/24) 15% (13/86)	Georgiadis et al. 1997 [115] Cullinane et al. 1998 [116]
Bei Carotisendarterektomie	36% (148/411) 69% (45/65)	Spencer et al. 1997 [117] Levi et al. 1997 [118]
Novacor (Baxter Healthcare)	100% (6/6)	Nabavi et al. 1996 [62]
HeartMate (Thoratec Corp.)	100% (14/14)	Slater et al. 1996 [119]
Novacor (Baxter Healthcare)	47% (17/36)	Schmid et al. 1998 [16]
Novacor (Baxter Healthcare)	50% (6/12)	Wilhelm et al. 1999 [120]
DeBakey (MicroMed)	20% (1/5)	Potapov et al. 2001 [121]
Novacor (Baxter Healthcare)	90% (18/20)	Nabavi et al. 2003 [122]
DeBakey (MicroMed)	87% (20/23)	Thoennissen 2005 [25]

Tab. 1: Die Prävalenz (%) von MES bei Kontrollpersonen und in verschiedenen Kollektiven von Patienten (Auswahl). In Klammern die absolute Anzahl von Personen, die MES aufwiesen und die Größe des Kollektivs. Die Anzahl von MES pro Ableitzeit wurde hier nicht berücksichtigt.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Im Zeitraum von Juni 1996 bis Februar 1999 wurden 15 Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (NYHA IV), denen in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. H.H. Scheld) ein LVAD als „bridge to transplantation“ implantiert wurde, in diese Studie eingeschlossen. Von diesen LVAD-Trägern erhielten gemäß chirurgischer Indikation 9 Patienten ein Novacor[®] N 100 – LVAD (Baxter Healthcare Corp., Oakland, Calif., USA) und 6 Patienten ein TCI HeartMate[®] – LVAD (Thermo Cardiosystems, Woburn, MA, USA). Alle LVAD-Träger waren für eine HTX bei Eurotransplant in Leiden gelistet und wurden während ihrer Überbrückungszeit repetitiv einem MES-Monitoring mittels TCD zugeführt.

Die Patienten wurden über den Ablauf und wissenschaftlichen Hintergrund dieser Studie informiert und gaben ihr Einverständnis zur MES-Detektion sowie die Erlaubnis zur Einsicht in ihre Krankenakten. Die patientenbezogenen, anamnestischen Daten sowie klinisch und apparativ gewonnenen Untersuchungsbefunde wurden in einem für diese Studie erstellten Datenerfassungsbogen dokumentiert und durch Einsicht in die jeweilige Krankenakte ergänzt (s. Anlagen Datenerfassungsbogen 1). Als Einschlusskriterien für diese Studie galten eine terminale Herzinsuffizienz (NYHA IV) sowie die in Kapitel 2.1.6 beschriebenen international und lokal definierten Kriterien für eine LVAD-Implantation [123].

Zur Patientenrekrutierung erfolgte im dopplersonographischen Labor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. E.B. Ringelstein) präoperativ eine Diagnostik der extra- und intrakraniellen Gefäße nach einem standardisierten Untersuchungsgang [124]. Die Diagnostik der extrakraniellen Gefäße führte man mit farbkodierter Duplexsonographie (SONOS 2000, Fa. Hewlett Packard, Andover, USA) durch, während die intrakraniellen Gefäße dopplersonographisch mit dem PIONEER 4040 (Fa. EME, Überlingen, Germany) untersucht wurden. Zusätzlich unterzogen sich die Patienten präoperativ einer

transthorakalen (TTE) und einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) mit einem SONOS 2000 (Fa. Hewlett Packard, Andover, USA) in der Klinik und Poliklinik für Kardiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. Breithardt). Traten während der Linksherzunterstützung thrombembolische Komplikationen auf, wurde die echokardiographische Diagnostik wiederholt und ein aktuelles zerebrales Computertomogramm (CCT) durchgeführt.

3.2 LVAD-Implantation und perioperatives Management

Die operative Implantationstechnik eines LVAD basiert auf der am Beispiel einer Novacor-Implantation ausführlich von Scheld et al. [125] beschriebenen Methode. Das LVAD wurde in eine chirurgisch präparierte, präperitoneale oder intraabdominale Tasche im oberen linken Quadranten des Abdomens unterhalb des Diaphragmas implantiert. Nach Anschluß des Patienten an die EKZ vernähte der Chirurg den in die Apex cordis inserierten Zuflussschlauch der Pumpe mit dem linken Ventrikel. Diese Vorgehensweise ermöglichte die maximale Entleerung des linken Herzens in die Pumpenkammer des LVAD und von dort die Ejektion des Blutes über den in die Aorta ascendens inserierten Ausflussschlauch in den Körperkreislauf. Über das durch die Bauchwand nach extern ausgeleitete Energieversorgungskabel wurde die Antriebseinheit der Pumpe aktiviert. Perioperativ erfolgte bei den Patienten ein Monitoring zur invasiven arteriellen Blutdruck-Messung (A. radialis) und zur Überwachung der pulmonalen Hämodynamik mittels Swan-Ganz-Katheter. Zur Fibrinolysehemmung wurde präoperativ mit einer hochdosierten Aprotinin-Gabe begonnen sowie zur Infektprophylaxe eine Antibiotika-Therapie mit einem Cyclosporin der 2. Generation gestartet, die bis zum Entfernen der Thorax-Drainagen fortgesetzt wurde.

Nach der LVAD-Implantation verlief die unverzichtbare Antikoagulation der Patienten in den ersten 12 postoperativen Tagen nach gleichem standardisierten Schema mit 12.500 I.E. Heparin intravenös, wobei als therapeutischer Richtwert für eine effektive Antikoagulation ein Partielle Thromboplastinzeit (PTT) zwischen 60 und 80 sec. angestrebt wurde. Sobald sich der klinische Zustand der Novacor-Patienten postoperativ

stabilisiert hatte, erfolgte überlappend eine Umstellung der antikoagulativen Therapie auf Phenprocoumon (Marcumar). Bei International Normalized Ratio- (INR-) Werten über 2,0 (angestrebter therapeutischer Bereich zwischen 2,0 und 4,0) wurde die intravenöse Heparin-Gabe gestoppt. Trat vor Umstellung auf eine Marcumar-Therapie eine heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II auf, erfolgte eine antikoagulative Therapie ersatzweise mit den Heparinoiden Dalteparin (Orgaran[®]) oder Hirudin (Refludan[®]). Erforderte der klinische Zustand der Patienten nach Einschätzung der behandelnden Ärzte zusätzliche antikoagulative Maßnahmen, wurde ergänzend Acetylsalicylsäure (Aspisol[®], Asasantin[®], Aspirin[®]) verabreicht. Bei den TCI HeartMate[®]-Patienten erfolgte nach der initialen Heparin-Gabe die Antikoagulation im poststationären Verlauf nur mit Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure und Dipyridamol), da wie schon unter Abschnitt 2.1.4 ausführlich beschrieben, die besonders strukturierten Blutkontaktflächen des TCI-Pumpengehäuses im Normalfall keine Marcumarisierung oder zusätzliche Gerinnungsinhibitoren erfordern [51, 52, 119].

3.3 Standardisierte Datenerfassung

Am Anfang dieser Studie stand die Selektion und Erfassung themenrelevanter Patientendaten in einem hierfür konzipierten Datenerhebungsbogen (s. Anlagen Datenerfassungsbogen 1). Anhand dieses Tabellenblattes erfolgte die Dokumentation der kardialen Grunderkrankung, zerebrovaskulärer Risikofaktoren, Typ der implantierten LVAD-Pumpe sowie neurologischer Komplikationen unter Linksherzunterstützung und die Gerinnungsparameter unter aktueller medikamentöser Antikoagulationstherapie. Nach jedem MES-Monitoring mittels TCD wurden die detektierten MES, die aktuellen Thrombozytenzahlen, Quick- (INR-), PTT- und TZ-Werte sowie die aktuelle Antikoagulationstherapie für jeden Patienten dokumentiert.

3.4 Hämostaseologische Parameter

Das Erfassen der hämostaseologischen Parameter erfolgte durch routinemäßige Blutentnahmen in der Klinik und Poliklinik der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

(Direktor: Prof. Dr. H.H. Scheld) und in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. H. van Aken) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Diese Blutentnahmen beinhalteten die Bestimmung der PTT, des Quick- (INR-) Wertes, der Thrombozytenzahl, des Hämatokrit-Wertes (HKT) und soweit zusätzlich erfasst, des Antithrombin-III-Wertes (AT III) und der Fibrinogenkonzentration.

3.5 Neurovaskuläre Zusatzdiagnostik

Die neurovaskuläre Zusatzdiagnostik umfasste routinemäßig durchgeführte transthorakale Echokardiographien, die zusätzlich nach manifesten thrombembolischen Komplikationen innerhalb von 24 Stunden erfolgten, um kardiale Thromben in-situ zu erfassen. Darüberhinaus waren unmittelbar nach LVAD-Implantation, sowie jeweils wenige Stunden und zwei bis drei Tage nach klinisch manifestem zerebralen Insult gefahrene CCTs Bestandteil der neurologischen Diagnostik. Plötzliche vaskulär bedingte fokale-neurologische Defizite wurden nach Ausschluß intrakranieller Hämorrhagien mittels CCT und gemäß international akzeptierter Kriterien als transitorische ischämische Attacke (TIA) gewertet, sofern die Symptome innerhalb von 24 Stunden vollständig rückläufig waren. Bei länger bestehenden Symptomen sind sie als manifester ischämischer Insult gewertet worden. Als periphere Embolien wurden plötzlich einsetzende, vaskuläre Insuffizienzen der Extremitäten und / oder der inneren Organe mit klinischer und / oder radiologischer Evidenz arterieller Verschlüsse definiert, sofern keine arteriosklerotischen Gefäßpathologien zugrunde lagen.

3.6 MES-Monitoring mittels Zweikanal-TCD

In dieser prospektiven klinischen Studie wurde das MES-Monitoring an 15 Patienten jeweils repetitiv während des Zeitraumes von der LVAD-Implantation bis zur HTX respektive Eintritt des Todes durchgeführt. In Fällen von instabiler klinischer Situation oder reduzierter Kooperationsfähigkeit des Patienten wurde das MES-Monitoring bis zur Restabilisierung des Patienten verschoben. Das MES-Monitoring erfolgte jeweils mittels gepulster Dopplersonographie (Pioneer 4040, EME, Überlingen, Germany) mit

einer 2 MHz US-Sonde. Das verwendete Pioneer 4040-Gerät verfügt über eine integrierte Fast-Fourier-Transformation Frequenzanalyse und 2-Kanaltechnik zur simultanten Ableitung an 2 Gefäßabschnitten (Abb. 22).

Die Auswahl des Ableitungsortes war durch die technische Machbarkeit limitiert, da 2-Kanalableitungen über ACA, PCA oder über dem vertebrobasilären Gefäßabschnitt nicht möglich sind. Darüberhinaus geschehen zerebrale Infarkte häufiger im Versorgungsgebiet der MCA als im Perfusionsterritorium der ACA und PCA. Wijman et al. konnten in einer neueren Studie über die Verteilung zerebraler MES zeigen, dass ca. 70% ihrer detektierten MES mit dem Blutfluß in die MCA gelangten [126]. Vor diesem Hintergrund wurde die MCA als stärkste perfundierte Hirnarterie unter Berücksichtigung der von Ringelstein et al. [69] beschriebenen Identifikationskriterien jeweils zur Mikroemboli-Detektion abgeleitet. Um möglichst wenig Mikroemboli durch Fortleitung in proximale MCA-Äste zu verlieren, wählten wir eine weit proximal gelegenen Messbereich (Sondenposition), ca. 5 mm distal der T-Gabelung von ACA und MCA in einer Tiefe von ca. 48-58mm.

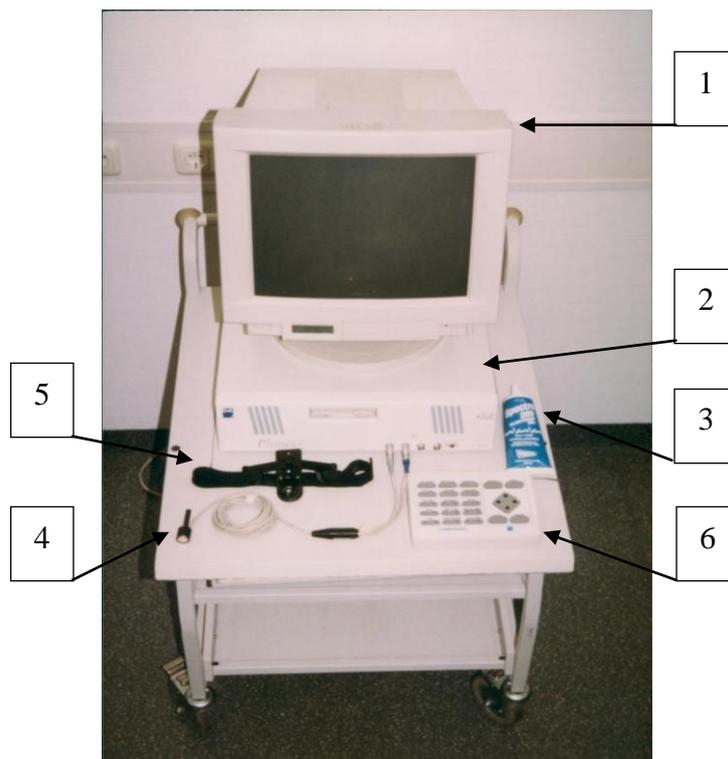


Abb. 22: verwendetes Dopplersonographiegerät Pioneer 4040, EME mit (1) Monitor, (2) Desktop Computer, (3) Kopplungsgel, (4) 2 MHz Ultraschallsonde, (5) elastisches Stirnband zur temporalen Fixierung der Ultraschallsonde, (6) Fernbedienung.

Um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten, hielt man die folgenden zu variierenden Geräteeinstellungen konstant:

- 1) *Intensität* (power): 58 %
- 2) *Messvolumen* (sample volume): 10 mm
- 3) *Zeitachse* (sweep): 5 sec.
- 4) *Verstärkung* (gain): Diese wurde nach Auffinden der besten Sondenposition soweit reduziert, dass ein homogenes Blutflusssignal (Hintergrundsignal) von 3 dB entstand, um so den Messbereich des TCD-Gerätes effizient nutzen zu können.
- 5) *FFT-Zahl*: 128 Punkte mit mindestens 50% Überlappung

Nach Implantation des LVAD wurde bei den eingeschlossenen Patienten einmal wöchentlich eine 30minütige, unilateral abgeleitete 2-Kanal TCD-Untersuchung der MCA durchgeführt. Je nach Schalldurchlässigkeit des temporalen Knochenfensters wählte der Untersucher die besser beschallbare MCA zur MES-Detektion.

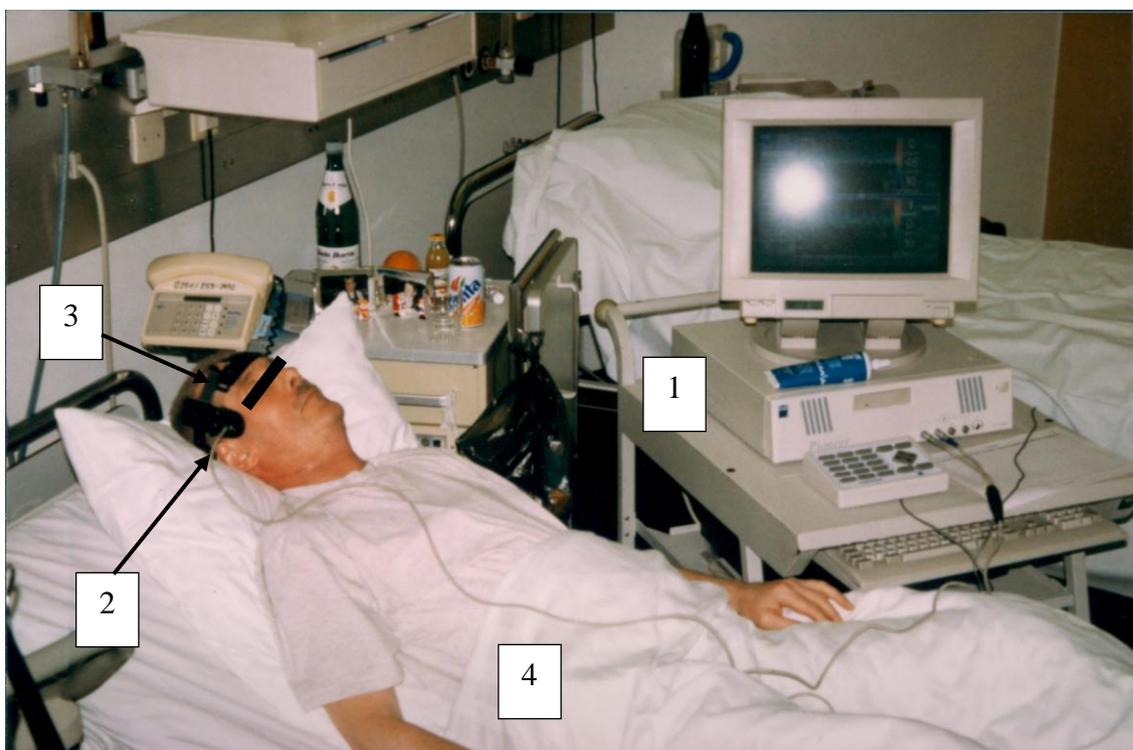


Abb. 23: Transcranielles MES-Monitoring mittels (1) Dopplersonographie-Gerät Pioneer 4040, EME, (2) transtemporale Ultraschallsondenpositionierung, (3) elastisches Stirnband zur Sondenfixierung, (4) liegender LVAD-Patient.

Die MCA wurde am temporalen Schallfenster in einer Tiefe von 50-60 mm aufgesucht und mit einer Sondenhalterung (Stirnband) in der optimalen Position befestigt. Über die integrierte 2 Kanaltechnik wurde das Gefäß zum MES-Monitoring in den Tiefen 45-50mm und 55-60mm mit einem Interkanalabstand von 10mm beschallt. Das Messvolumen (sample volume) im proximalen und distalen Gefäßabschnitt wurde jeweils auf 10mm festgesetzt. Die Eingangsempfindlichkeit (gain) des Dopplersignals wurde so gewählt, dass das Dopplerspektrum gerade noch auf dem Monitor sichtbar war. Um Bewegungsartefakte und ein Verrutschen der Sonde aus der erzielten Beschallungsposition zu vermeiden, befand sich der Patient während der Ableitung in liegender Position. Während des gesamten MES-Monitorings war der Untersucher anwesend, sorgte für eine Reoptimierung der Sondenposition und achtete auf das Auftreten externer AS (Abb. 23). Während der gesamten Untersuchung wurde das akustische Dopplersignal zwecks späterer Auswertungen mittels eines DAT (Digital Audio Tape) -Recorders (Sony 59ES) auf digitalen Audio-Kassetten aufgezeichnet. Um eine Signalunterdrückung zu verhindern, wurde auf eine automatische Aussteuerung der Höhen und Tiefen verzichtet. Der jeweilige Beginn sowie das jeweilige Ende einer TCD-Messung notierte der Untersucher auf dem entsprechenden DAT, welches ein exaktes Wiederauffinden von relevanten Bandstellen ermöglicht.

3.7 Akustikophysikalische MES-Analyse

Die Auswertung der MES erfolgte nach international definierten Kriterien (siehe auch Kapitel 2.3.3) unter Einbeziehung des prä-FFT-Signals in der 2-Kanal-Technik (siehe auch Kapitel 2.3.5) durch einen in der MES-Detektion erfahrenen Beobachter. Etwa 10% der detektierten Signale wurden in zufälliger Auswahl durch einen zweiten Untersucher stichprobenhaft überprüft, um die detektierten MES zu objektivieren und ihre Differenzierung gegenüber Artefakten zu sichern.

Gemäß der von Smith et al. [23] beschriebenen Differenzierung von MES über das prä-FFT-Signal (siehe auch Kapitel 2.3.6) wurde als ein wichtiger Teil dieser Vergleichsstudie von Novacor[®]- und TCI[®]-Trägern eine Typisierung des in beiden Ableitungskanälen erfassten prä-FFT-Signals vorgenommen, die Rückschlüsse auf die

strukturelle Qualität der bei LVAD-Patienten detektierten Mikroemboli zulassen soll. Im folgenden sind die Typen des prä-FFT-Signals aufgelistet, nach denen die 598 an LVAD-Trägern detektierten Mikroemboli hinsichtlich ihrer Geschwindigkeit (cm/s), Dauer (ms), relativem Intensitätsanstieg (measured embolic power = MEP) in Dezibel (dB), sample volume length (cm) und Frequenzverhalten analysiert wurden (siehe Abb. 19-21 Kapitel 2.3.6):

Typ I) keine Frequenzänderung (no modulation): Nm

Typ II) schrittweise Frequenzänderung (gradual change): Gc

Typ III) plötzliche Frequenzänderung (rapid change): Rc

In der *offline*-Analyse wurde im FFT-Modus die diastolische oder systolische Lage des MES und die Geschwindigkeit („*velocity*“) [cm/s] des MES erfasst. Die entsprechende Dauer („*duration*“) [ms] des MES und der Zeitversatz (Δt) des Signals zwischen beiden Ableitungskanälen wurde als prä-FFT-Signal in der *time domain* abgelesen. Zur Bestimmung der Geschwindigkeit wurde ein Cursor manuell in die Herdmitte des farblich rot vom Hintergrundsignal abgegrenzten Intensitätsanstieges gesetzt, über den die Geschwindigkeit an der y-Achse abgelesen werden konnte. Die Dauer eines embolischen Signals wurde definiert als die Zeitperiode, in der die Amplitude des Signals mindestens doppelt so groß war als die des Hintergrundsignals vom Blutfluss. Ein Cursor wurde manuell an den Anfang und ein Cursor an das Ende des MES in der *time domain (prä-FFT-Signal)* gesetzt und so über die Distanz die genaue embolische Dauer (ms) bestimmt. Aufgrund der MES- Darstellung in Zweikanaltechnik wurden die entsprechenden Werte für Dauer und Geschwindigkeit gemittelt und über die Bildung des Produktes aus mittlerer embolischer Dauer und mittlerer embolischer Geschwindigkeit die dazugehörige „sample volume length“ (SVL) [cm] des MES errechnet. Über die Zweikanaltechnik wurde zusätzlich der Zeitversatz (Δt) zwischen den in verschiedenen Tiefen detektierten MES gemessen und sowohl zur Abgrenzung gegenüber Artefaktsignalen als auch zur Bestimmung der Fortbewegungszeit des

Mikroembolus verwendet. Der relative Intensitätsanstieg (MEP) wurde durch die angewandte TCD-Software direkt angegeben und in der *offline*-Auswertung abgelesen.

3.8 Statistische Datenanalyse

Die gesammelten Daten wurden zunächst in dem Computerprogramm Microsoft Excel Vision 97 erfasst und anschließend zur statistischen Datenauswertung und zum Erstellen von Graphiken in das Programm SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) transformiert. Die vorliegenden Forschungsdaten wurden unter Anwendung deskriptiv-statistischer, non-parametrischer bzw. verteilungsfreier statistischer Methoden analysiert. Die Daten wurden deskriptiv als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), Median und als 95% Konfidenzintervall ausgedrückt sowie in Graphiken dargestellt. Da bei der hier vorliegenden Untersuchungsstichprobe eine relativ große Anzahl von Variablen nicht der Normalverteilung folgte, und es sich zudem um ein relatives kleines Kollektiv handelte ($N = 15$), wurde der Einsatz nicht-parametrischer Methoden als statistisch valide erachtet. Der Fehler 1. Art wurde dabei auf 5 % festgesetzt.

Nicht-parametrische Verfahren wie der „Wilcoxon Test“ bzw. der „Mann-Whitney-Test“ wurden dann eingesetzt, wenn die strengen Annahmen und Voraussetzungen der parametrischen Prüfverfahren auf die jeweiligen empirischen Messdaten nicht oder nur sehr eingeschränkt zutrafen. Unterschiede zwischen den Datengruppen oder Messungen wurden durch diese unpaaren Tests auf Signifikanz getestet. Der „Wilcoxon Test“ ordnet dabei die Werte zweier paariger Stichproben in Rängen an und bildet Rangsummen, die verglichen werden. Für unverbundene, d.h. nicht- paarige Messungen wird er auch als „Mann-Whitney-Test“ bezeichnet.

Unterschiede zwischen mehr als zwei unpaaren Datengruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Signifikanz getestet. Mit dem χ^2 -Test wurde die Verteilungseigenschaft von Parametern eines Datenpools in einer Kreuztabelle untersucht.

Bei Korrelationsanalyse wurde der nichtparametrische Rangkorrelationskoeffizient r nach Spearman verwendet. Eine statistische Signifikanz lag dann vor, wenn der errechnete p -Wert < 0.05 lag.

Als weiteres Zusammenhangsmaß wurde das Kendall-Tau-b verwendet. Dieses ist ein nichtparametrisches Korrelationsmaß für ordinale Variablen oder Ränge, das Bindungen berücksichtigt. Das Vorzeichen des Koeffizienten gibt die Richtung des Zusammenhangs an und sein Betrag die Stärke. Dabei entsprechen betragsmäßig größere Werte einem stärkeren Zusammenhang. Die möglichen Werte liegen im Bereich von -1 und 1.

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 15 LVAD-Patienten zusammen, von denen 3 Patienten weiblichen und 12 männlichen Geschlechts waren. Das Lebensalter der Patienten variierte zwischen 27 Jahren (Min.) und 57 Jahren (Max.) und betrug als Mittelwert (\pm SD) $43,2 \pm 9,0$ Jahre. Die klinische Diagnose vor LVAD-Implantation lautete in 8 Fällen ischämische Kardiomyopathie (ICM) und in 7 Fällen dilatative Kardiomyopathie (DCM).

Während des Beobachtungszeitraums von Juli 1996 bis Februar 1999 erhielten 9 Patienten als mechanische Linksherzunterstützung das Novacor[®]-System und 6 Patienten wurden mit dem TCI-Heartmate[®]-System versorgt (Tab. 2). Alle Patienten befanden sich vor der LVAD-Implantation aufgrund ihrer Grunderkrankung im akut entgleisten Stadium der terminalen Herzinsuffizienz (NYHA IV). Das untersuchte Patientenkollektiv war im Mittel (\pm SD) $233,3 \pm 101,8$ Tage mit einem LVAD versorgt (Spanne: 69 - 420 Tage). Von den 9 Novacor[®]-Patienten waren 2 weiblichen Geschlechts, während unter den 6 TCI HeartMate[®]-Patienten 1 weiblich war.

Das mittlere Alter (\pm SD) der Novacor[®]-Patienten betrug $44,6 \pm 8,1$ Jahre (Spanne: 34 - 57 Jahre), während das mittlere Alter (\pm SD) der TCI HeartMate[®]-Patienten mit $41,2 \pm 10,6$ Jahren etwas niedriger war (Spanne: 27 - 53 Jahre). Die mittlere Altersdifferenz (\pm SD) von $3,4 \pm 4,8$ Jahren war jedoch nicht statistisch signifikant (Mann Whitney Test $p < 0,05$).

LVAD	Novacor [®] -Patienten									TCI HeartMate [®] -Patienten					
	Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Alter (Jahre)	47	47	42	57	34	38	51	51	34	36	33	27	53	50	48
Geschlecht	m	m	w	m	m	w	m	m	m	m	m	w	m	m	m
Diagnose	ICM	ICM	DCM	ICM	DCM	DCM	DCM	ICM	DCM	DCM	ICM	DCM	ICM	ICM	ICM
Zeit mit LVAD (Tage)	174	271	420	69	307	223	296	323	213	146	149	222	80	225	381
MES-Monitorings	17	22	23	8	42	14	21	10	16	8	19	42	11	13	23
Zerebrale Insulte	0	5	1	4	0	0	1	0	1	0	3	0	5	0	1

Tab. 2: Novacor[®] - und TCI HeartMate[®] - Patientenkollektiv, m = männlich, w = weiblich, ICM = ischämische Kardiomyopathie, DCM = Dilatative Kardiomyopathie, TCD = Transkranielle Dopplersonographie, LVAD = Left Ventricular Assist Device.

Die Novacor[®]-Patienten trugen das Linksherzunterstützungssystem im Mittel (\pm SD) $255,1 \pm 100,3$ Tage (Spanne: 69 - 420 Tage).

TCI HeartMate[®]-Patienten sind zwischen 80 und 381 Tage (Spanne) mit dem System unterstützt worden. Im Mittel (\pm SD) betrug die Linksherzunterstützungszeit $200,5 \pm 103,7$ Tage.

Die Differenz der mittleren Unterstützungszeit von ~ 55 Tagen zwischen beiden Vergleichskollektiven war nicht statistisch signifikant (Abb. 24: Mann Whitney Test $p > 0,05$).

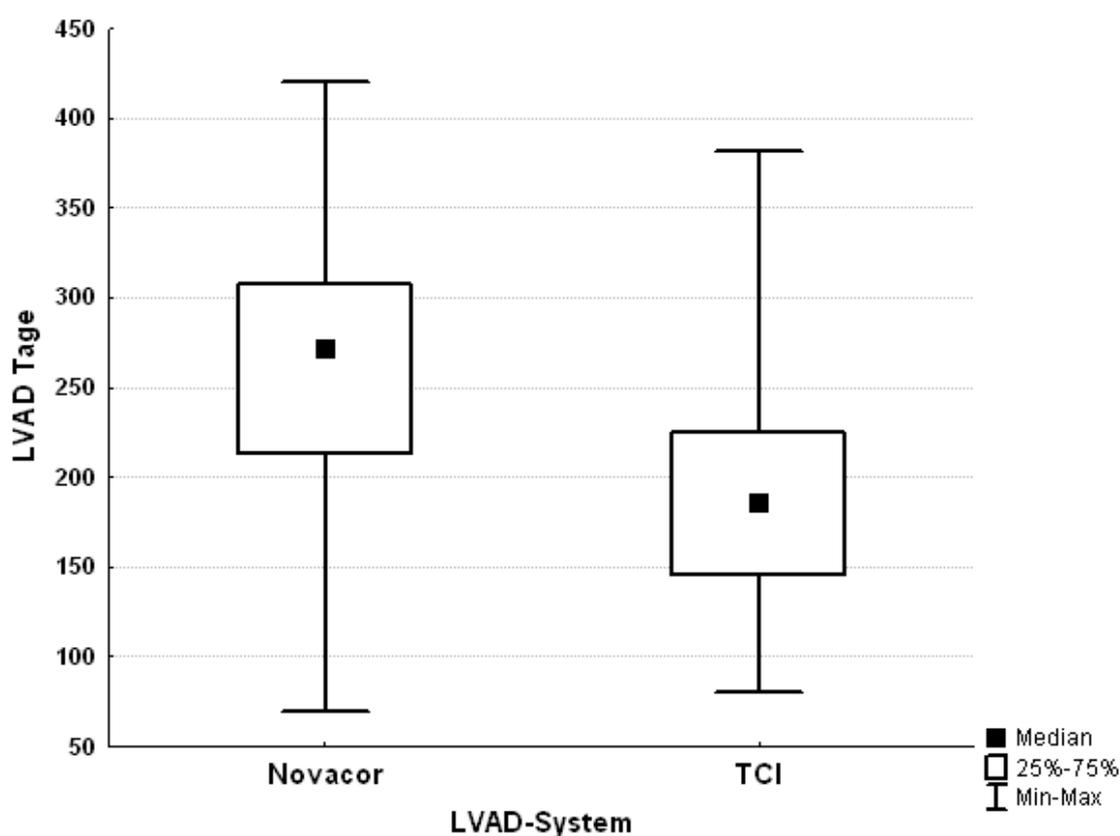


Abb. 24: Mittlere LVAD-Unterstützungszeit (\pm SD) in der TCI- und Novacor-Gruppe.

4.2 Klinischer Verlauf und Insulte mit LVAD

Während des Beobachtungs- / Untersuchungs-Zeitraumes (953 Tage) zeigten 8 der 15 Patienten (53,3%) insgesamt 21 klinisch manifeste thrombembolische Ereignisse. Dabei waren 5 der 9 Novacor[®]- und 3 der 6 TCI HeartMate[®]-Patienten betroffen (Tab. 3).

Patient	LVAD-Typ	Tag	Insult Nr.	Befund	Effektive Antikoagulation
2	Novacor	141	1	Thrombembolie A. femoralis li.	ja
		205	2	cerebellärer HI (Dysarthrophonie, Dysdiadochokinese, Nystagmus, Ataxie)	ja
		240	3	Frontaler HI li. (Armparese re.)	ja
		248	4	Thrombembolie A. femoralis li. Frontaler HI li.	ja
		260	5	Embolie A. iliaca communis re	ja
3	Novacor	124	1	HI li. (Hemiparese re.)	ja
4	Novacor	26	1	Transiente sensomotorische Hemiparese li.	ja
		57	2	Disseminierter HI	ja
		67	3	Armparese li.	ja
		69	4	Dissiminierte thrombembolische periphere Insulte	ja
7	Novacor	21	1	HI bei Mediaverschluß re. (Hemiparese li.)	ja
9	Novacor	99	1	posteriorer HI re. (Hemianopsie li.)	ja
11	TCI	47	1	parietooccipitaler HI re.	nein
		80	2	Armparese links	nein
		119	3	Multiple Milzinfarkte im CT Abdomen	nein
13	TCI	16	1	2 generalisierte Krampfanfälle	nein
		60	2	Armparese li.	nein
		65	3	Armparese re.	nein
		70	4	Generalisierter Krampfanfall, Status epilepticus, Amaurosis fugax	nein
		74	5	Armparese li., Amaurosis fugax	nein
15	TCI	307	1	Amaurosis fugax	nein

Tab. 3: LVAD-Patienten mit thrombembolischen Ereignissen während der Unterstützungszeit (HI = hirnischämischer Insult).

Der früheste erste Insult trat 16 Tage und der späteste erste Insult 307 Tage nach LVAD-Implantation auf. Vier (26,7%) Patienten (2 Novacor[®]- und 2 TCI HeartMate[®]-Patienten) hatten mehrfach klinische Symptome aufgrund von Thrombembolien. Betrachtet man die kumulative LVAD-Unterstützungszeit des Gesamtkollektivs von 3499 Tagen, dann betrug die Gesamtinzidenz thrombembolische Ereignisse 0,6%. 12 thrombembolische Ereignisse (Inzidenz 0,5%) traten bei den Novacor[®]-Patienten und 9 thrombembolische Ereignisse (Inzidenz 0,75%) in der TCI HeartMate[®]-Gruppe auf. Im Mittel wurden in der Novacor[®]-Gruppe 1,3 ($\pm 1,9$) und in der TCI HeartMate[®]-Gruppe 1,5 ($\pm 2,1$) Thrombembolien pro Patient registriert (Spanne: 0 – 5 Insulte pro Patient). Die Mittelwerte zeigten keine statistisch signifikante Differenz (Abb. 25: Mann Whitney Test $p = 0.95$).

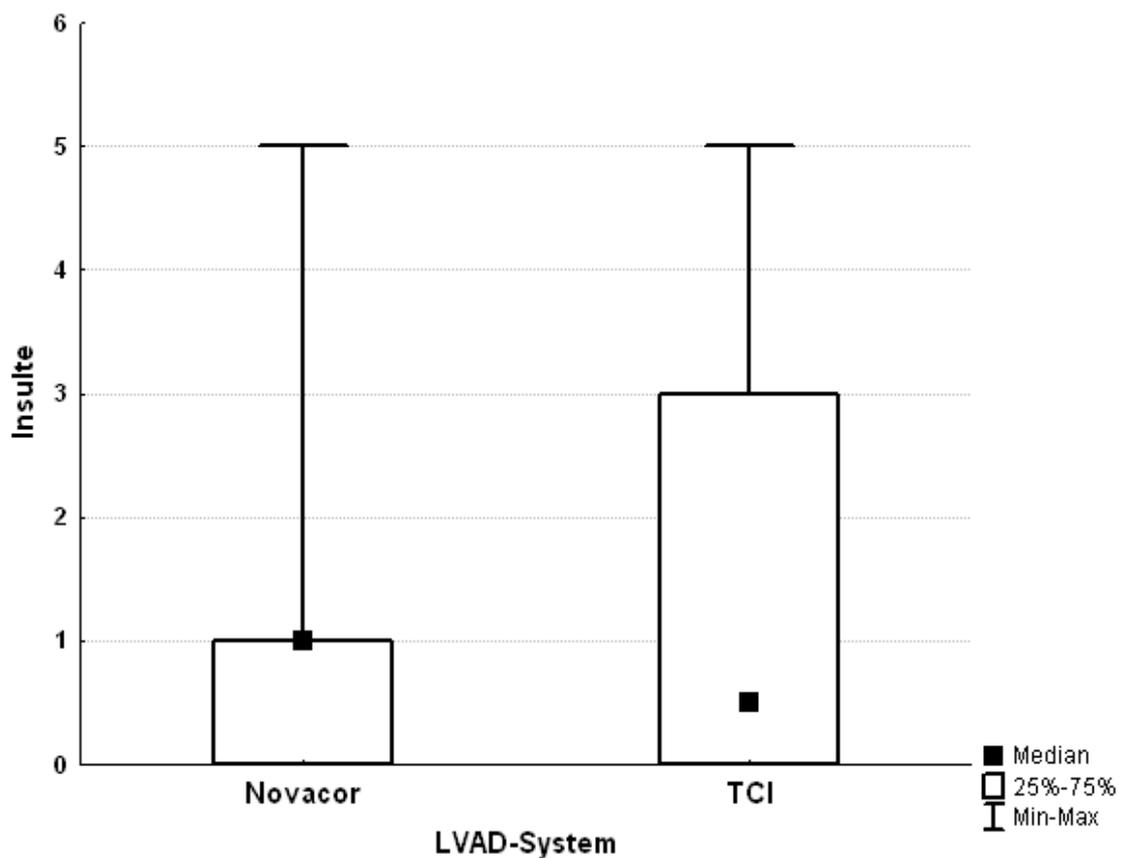


Abb. 25: Mittlere Anzahl der Insulte (\pm SD) in der TCI- und Novacor-Gruppe.

In Abb. 26 ist die Anzahl der Insulte im Wochenverlauf innerhalb des 1. postoperativen Jahres kumulativ dargestellt. Es findet sich bei eingeschränkter Aussagekraft aufgrund nur 21 registrierter Insulte eine Häufung der Insulte in der 3. und in der 10. postoperativen Woche.

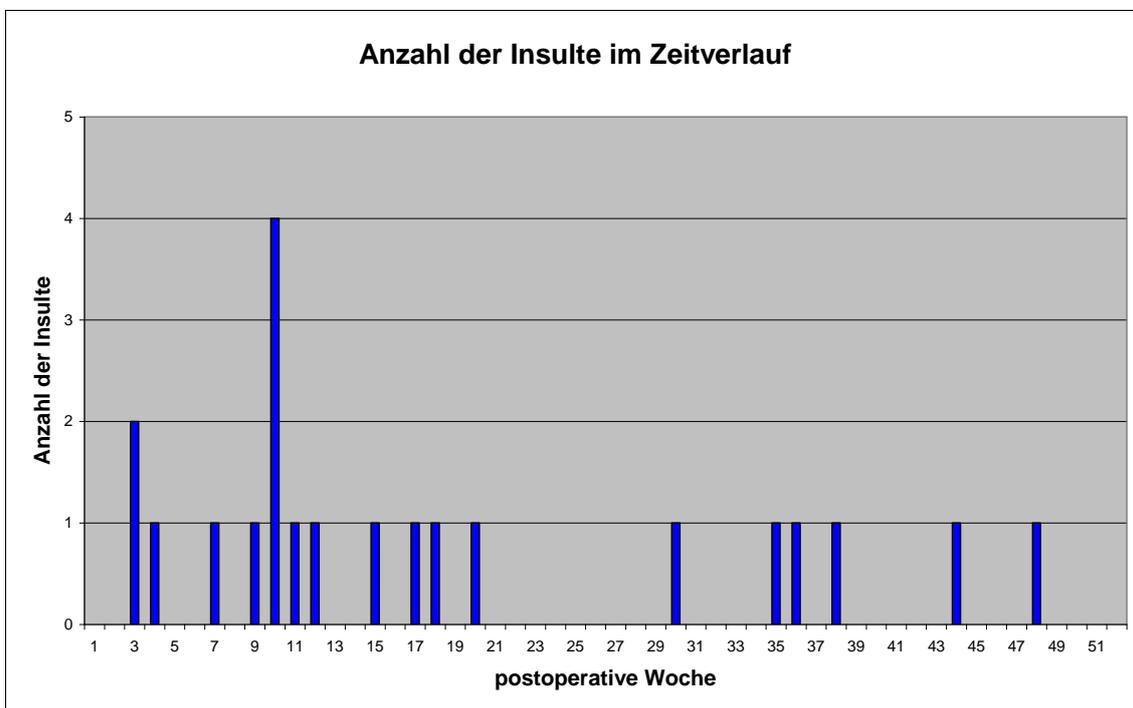


Abb. 26: Anzahl der Insulte pro postoperativer Woche im Zeitverlauf.

Alle fünf Novacor[®]-Patienten mit thrombembolischen Komplikationen wiesen zum Zeitpunkt des neurologischen Ereignisses eine effektive Antikoagulation auf. Vier der Novacor[®]-Patienten erhielten eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder Phenprocoumonium (Marcumar[®]). Eine Novacor[®]-Patientin wurde bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II mit dem Heparinoid Dalteparin (Orgaran[®]) antikoaguliert (anti-Xa-Spiegel 0,3-0,5 U/ml).

Alle drei TCI HeartMate[®]-Patienten mit thrombembolischen Symptomen waren nicht effektiv antikoaguliert. Während des stationären Verlaufs erfolgte eine Antikoagulation entweder mit Heparin oder Marcumar[®]. Im ambulanten Bereich wurde bei den TCI HeartMate[®]-Patienten zur Antikoagulation lediglich ein Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure) verwendet.

Der in Abb. 27 dargestellte Zusammenhang von effektiv antikoagulierten Tagen und der Anzahl der Insulte zeigte keine signifikante Korrelation für beide untersuchten LVAD-Gruppen (TCI HeartMate® $r = -0,15$; $p = 0,80$ und Novacor® $r = -0,06$; $p = 0,88$).

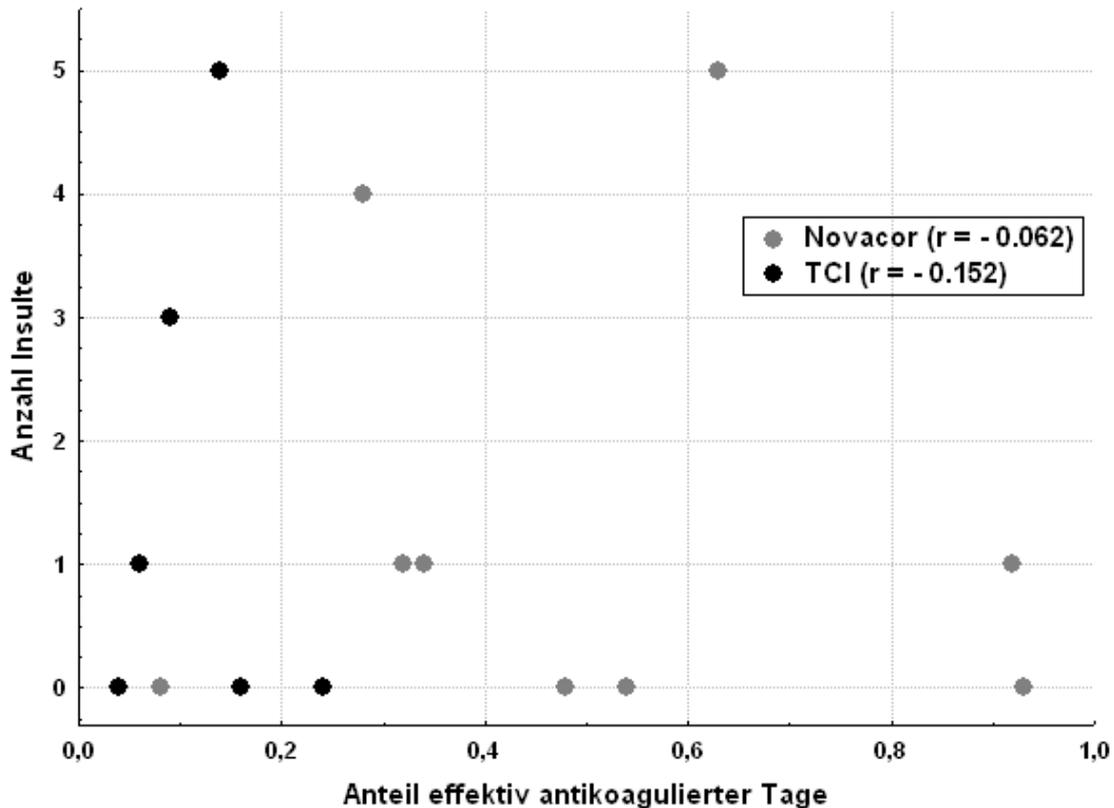


Abb. 27: Korrelation von effektiv antikoagulierten Tagen und Anzahl der Insulte für die TCI- und Novacor-Gruppe.

Während des Studienverlaufs konnten 8 der 15 LVAD-Patienten (53,3%) erfolgreich bis zur HTX überbrückt werden. Die mittlere Überbrückungszeit dieser Patienten betrug 233 Tage (Spanne: 146 – 381 Tage). Ein Patient erlitt während der HTX eine temporooccipitale intracraniale Blutung (ICB) links und ein Patient verstarb 18 Tage nach HTX an Multiorganversagen (MOV). Vier Patienten (26,7%) sind während der linksventrikulären Kontraktionsunterstützung mit LVAD vor der geplanten HTX verstorben. Die Todesursachen waren Blutungen, respiratorische Globalinsuffizienz und zerebrale Insulte. In dem Fall der Blutung war eine Leckage des LVAD-Schlauchsystems eine Device-assoziierte letale Komplikation. Bei den tödlichen zerebralen Insulten handelte es sich in einem Fall um eine Hirnmassenblutung und in dem anderen Fall um autoptisch nachgewiesene disseminierte Thrombembolien

multipler Organe inklusive des Cerebrums mit Hirnödemen und protrahiertem Schock. Von den verstorbenen Patienten waren zwei Patienten mit einem TCI HeartMate® und zwei Patienten mit einem Novacor® ausgestattet. Die LVAD-Überbrückungszeit betrug bei diesen Patienten im Mittel 173,5 Tage (Spanne: 69 - 323 Tage). Drei Patienten warteten bei Beendigung der Studie noch mit LVAD-Unterstützung auf eine HTX. Diese Patienten waren bereits im Mittel seit 320 Tagen (Spanne: 225 - 420 Tage) mit einem LVAD versorgt.

4.3 MES-Analyse

4.3.1 Artefakteliminierung mittels Zweikanal-TCD

Die Verwendung des Zweikanal-TCD-Monitorings ermöglichte eine sichere Diskriminierung der detektierten plötzlichen Intensitätsanstiege des TCD-Signals (HITS = High Intensity Transient Signals) in nicht-embolische AS und echte MES. Die detektierten 734 HITS zeigten nach den in Kapiteln 2.3.3 bis 2.3.5 beschriebenen Unterscheidungskriterien von AS und MES in der offline-Analyse der digitalen Audio-Kassetten (DAT) insgesamt einen Anteil von 18,5% AS (136/734 HITS). Die audiovisuelle offline-Überprüfung der AS zeigte ein bidirektionales Auftreten auf dem TCD-Bildschirm, verbunden mit einem knackenden Geräusch und simultaner unharmonischer Amplitudenschwingung während des Zweikanalmonitorings im prä-FFT-Modus. Diese Charakteristika in Zusammenschau mit der Compliance des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ließ auf überwiegend externe Artefaktquellen schließen.

Beim Vergleich der beiden LVAD-Gruppen (Abb. 28) war der Artefaktanteil in der TCI HeartMate®-Gruppe mit 22,2% (116/523 HITS) mehr als doppelt so hoch wie in der Novacor®-Gruppe mit 9,5% (20/211 HITS). Dies begründet sich durch die höhere Anzahl psychomotorisch unruhiger Patienten im TCI HeartMate®-Kollektiv (Patient 11: 52,2%, Patient 13: 12% und Patient 14: 50% AS) im Vergleich zur Novacor®-Gruppe (Patient 4: 12% AS).

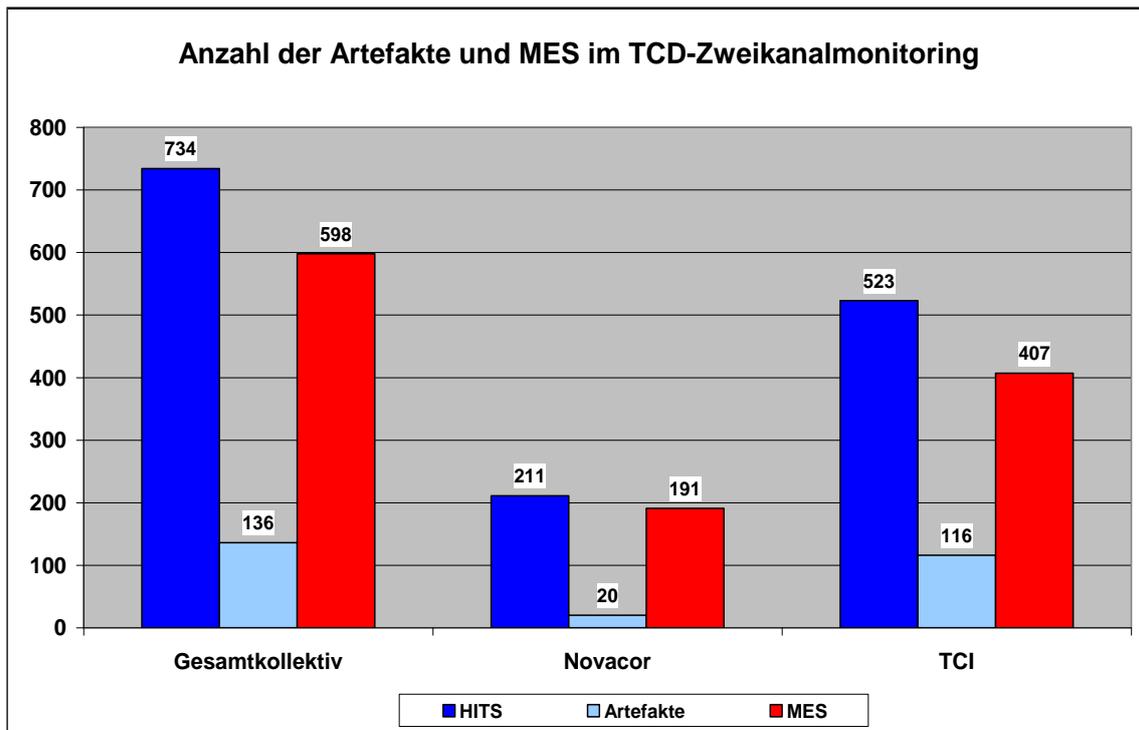


Abb. 28: Artefaktdiskriminierung mittels Zweikanal-TCD-Monitoring.

4.3.2 MES im Zeitverlauf

Nach der oben beschriebenen AS-Identifizierung und -eliminierung wurden insgesamt 598 echte MES (Novacor[®]-Gruppe 191 MES und TCI HeartMate[®]-Gruppe 407 MES) detektiert. Kumulativ betrachtet war die MES-Anzahl in den ersten 12 Wochen nach LVAD-Implantation im Gesamtkollektiv am höchsten ($467/598 = 78\%$). Bei insgesamt irregulärem Kurvenverlauf der Wochendarstellung des 1. postoperativen Jahres zeigte sich eine doppelgipflige Häufung der MES-Anzahl zwischen 3. und 4. sowie 8. und 9. Woche nach LVAD-Implantation. Das Kurvenmaximum in der 11. Woche ist durch den zahlreichen MES-Nachweis (163 MES) bei Patient 13 mit TCI HeartMate[®]-LVAD begründet (Abb. 29). Die Untersuchung des zeitlichen Zusammenhanges von kumulativer MES-Anzahl und kumulativer Anzahl der registrierten Insulte im Wochenverlauf innerhalb des 1. postoperativen Jahres (siehe auch Abb. 26) zeigte für das Gesamtkollektiv keine signifikante Korrelation ($r = 0,31$).

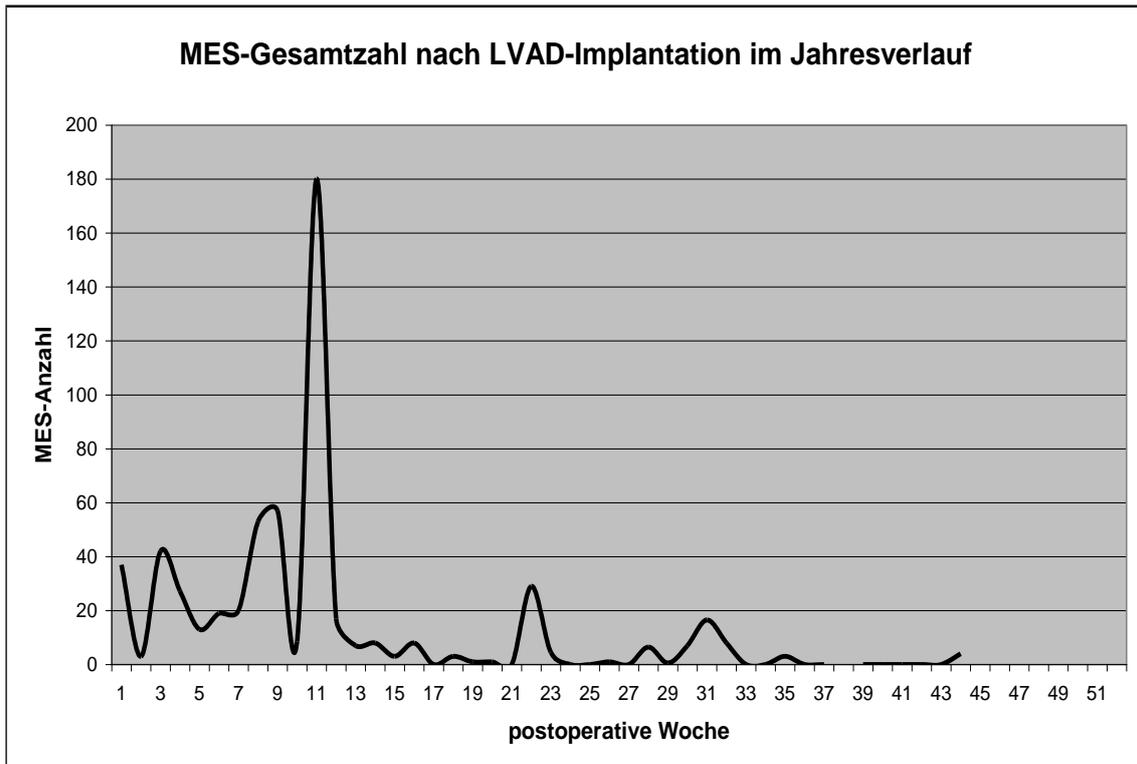


Abb. 29: MES-Anzahl pro postoperativer Woche im Jahresverlauf.

Werden nun die beiden eingesetzten LVAD-Systeme Novacor[®] und TCI HeartMate[®] getrennt hinsichtlich ihrer kumulativen MES-Anzahl im 1. postoperativen Jahresverlauf untersucht, zeigt sich in den beiden LVAD-Gruppen wieder eine Gipfelbildung der MES-Zahlen zwischen 3. und 4. sowie 8. und 9. postoperativer Woche. In der TCI HeartMate[®]-Gruppe finden sich neben dem zuvor beschriebenen Ausreißer zur 11. Woche noch Häufungen der MES-Anzahl zur 22. und 31. postoperativen Woche (Abb. 30). Trotz dieser beschriebenen Unterschiede zeigt sich eine hoch signifikante zeitliche Korrelation zwischen beiden LVAD-Gruppen hinsichtlich des postoperativen Auftretens von MES ($r = 0,81$; $p < 0,0001$). In der Novacor[®]-Gruppe wurden 82% und in der TCI HeartMate[®]-Gruppe 77% der MES innerhalb der ersten 12 postoperativen Wochen detektiert. Es zeigte sich jedoch weder für das Novacor[®]-Kollektiv ($r = 0,11$; $p = 0,45$) noch für das TCI Heartmate[®]-Kollektiv ($r = 0,25$; $p = 0,07$) eine statistisch signifikante Korrelation des MES-Verlaufs zum zeitlichen Auftreten der Insulte.

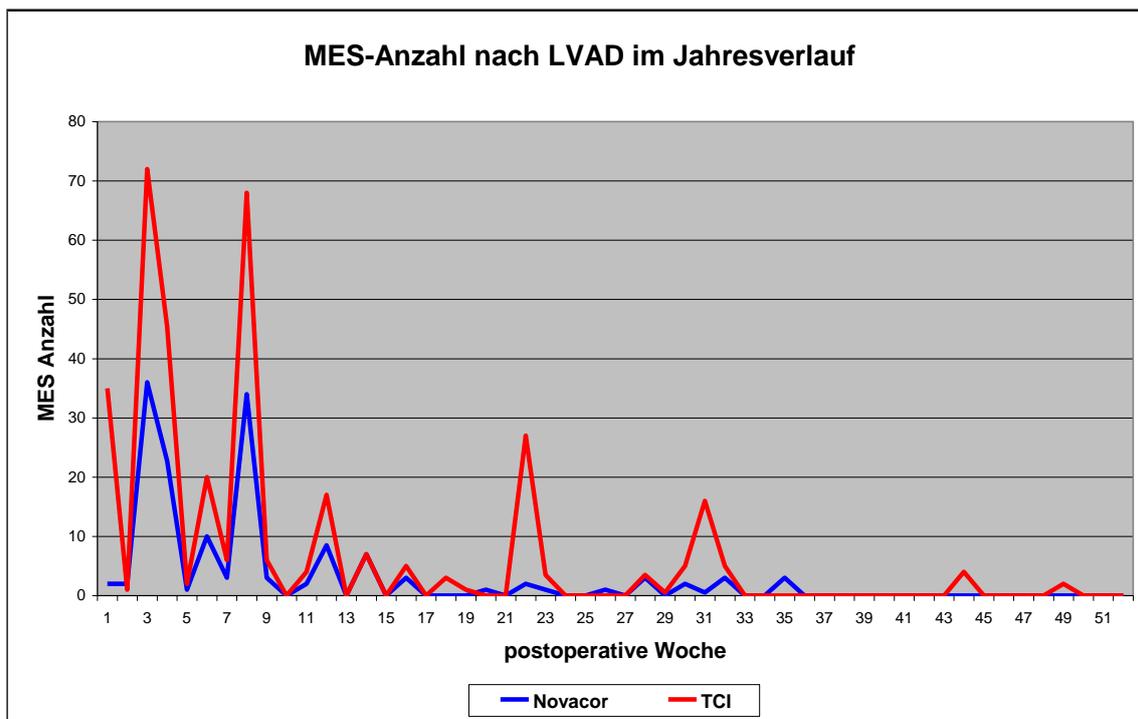


Abb. 30: MES-Anzahl pro postoperativer Woche im Jahresverlauf für die Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-Gruppe.

4.3.3 MES und LVAD-Typ

Bei den 15 eingeschlossenen LVAD-Patienten wurden insgesamt 289 TCD-Messungen durchgeführt. Pro Patient erfolgten im Mittel (\pm SD) $19,3 \pm 10,6$ (Spanne: 8 - 42) TCD-Messungen. Davon erfolgten 173 TCD-Messungen bei den 9 Novacor[®]-Patienten und 116 TCD-Messungen bei den 6 TCI HeartMate[®]-Patienten. Im Mittel (\pm SD) wurden in der Novacor[®]-Gruppe $19,2 \pm 10,0$ (Spanne: 8 - 42) und in der TCI HeartMate[®]-Gruppe $19,3 \pm 12,4$ (Spanne: 8 - 42) TCD-Messungen pro Patient durchgeführt (Abb. 31).

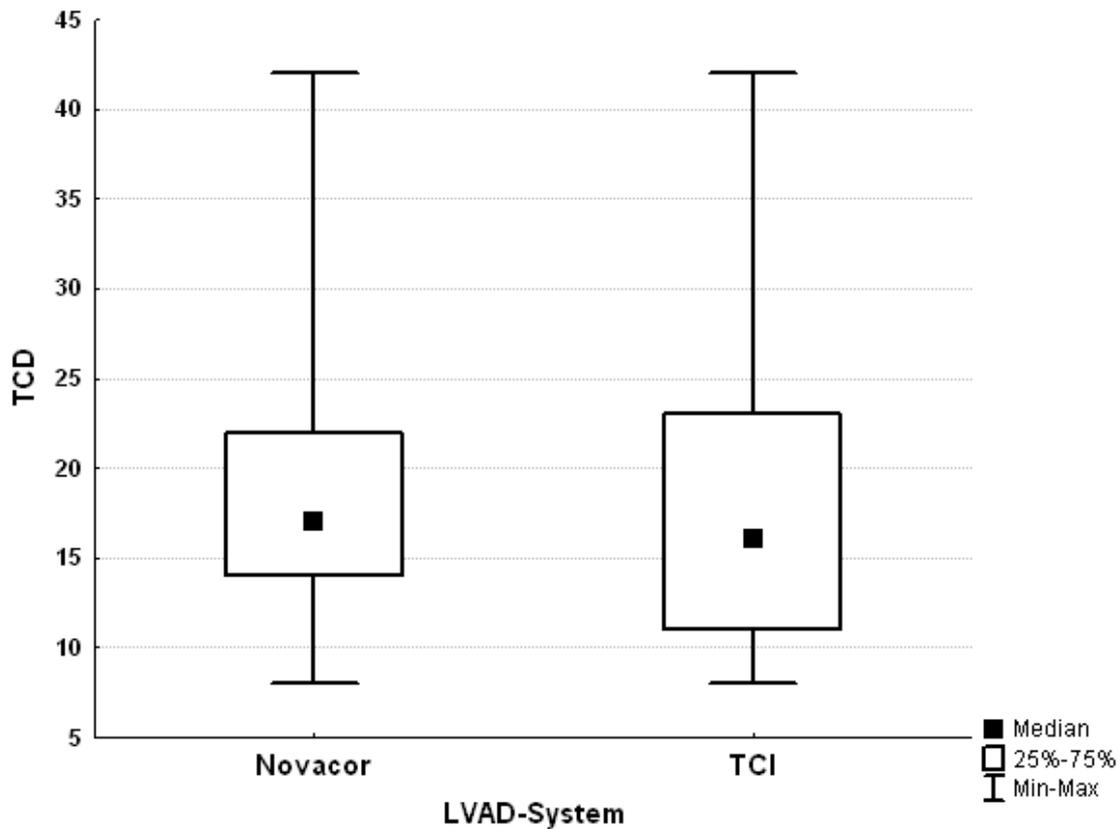


Abb. 31: Mittlere Anzahl (\pm SD) TCD-Messungen in der TCI- und Novacor-Gruppe.

Von den insgesamt 289 durchgeführten TCD-Messungen waren 91 Messungen mit positiver MES-Detektion (MES-Prävalenz 34,8%). Alle Patienten in der Novacor[®]-Gruppe wurden mindestens bei einer TCD-Messung MES positiv detektiert. In 36 von 173 TCD-Untersuchungen (MES-Prävalenz 25%) an Novacor[®]-Patienten wurden MES detektiert. In der Gruppe der TCI HeartMate[®]-Patienten blieb ein Patient ohne MES-Nachweis. Von den 116 an TCI HeartMate[®]-Patienten durchgeführten TCD-Messungen waren 55 Messungen (Prävalenz 49%) mit MES-Nachweis. Im Vergleich zur Novacor[®]-Gruppe wiesen die TCD-Messungen bei den TCI HeartMate[®]-Patienten mehr als doppelt so häufig eine positive MES-Detektion auf (49% TCI-Gruppe versus 25% Novacor-Gruppe).

LVAD	Novacor[®]-Patienten									TCI HeartMate[®]- Patienten					
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
TCD-Messungen	17	22	23	8	42	14	21	10	16	8	19	42	11	13	23
MES Positive Messungen (%)	7 (41%)	8 (36%)	1 (4%)	5 (63%)	4 (9,5%)	2 (14%)	3 (14%)	2 (20%)	4 (25%)	0 (0%)	11 (58%)	11 (26%)	7 (64%)	10 (77%)	16 (70%)
MES Summe (Σ)	24	29	1	117	4	2	4	2	8	0	43	47	184	31	102
MES Mittelwert (\pmSD)	1,4 (\pm 2,2)	1,3 (\pm 2,4)	0,04 (\pm 0,2)	14,6 (\pm 13,8)	0,1 (\pm 0,3)	0,1 (\pm 0,4)	0,2 (\pm 0,5)	0,4 (\pm 0,7)	0,5 (\pm 1,0)	0	2,5 (\pm 4,7)	1,1 (\pm 2,9)	16,7 (\pm 48,6)	2,4 (\pm 6,3)	4,4 (\pm 7,6)
MES Median	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
MES Spanne (Min-Max)	0-7	0-9	0-1	0-33	0-1	0-1	0-2	0-1	0-3	0-0	0-18	0-16	0-163	0-23	0-35
Insulte	0	5	1	4	0	0	1	0	1	0	3	0	5	0	1

Tab. 4: Übersicht der MES-Detektion in dem Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-Kollektiv.

Insgesamt wurden in beiden Patientenkollektiven 598 MES detektiert, im Mittel $39,9 \pm 54,1$ MES / Patient. Bei den 9 Novacor[®]-Patienten wurden 191 MES (Mittelwert \pm SD $21,2 \pm 37,4$ MES / Patient) und bei den 6 TCI HeartMate[®]-Patienten 407 MES (Mittelwert \pm SD $67,8 \pm 65,8$ MES / Patient) registriert. Damit traten im kleineren TCI HeartMate[®]-Kollektiv mehr als doppelt so viele MES als im Novacor[®]-Kollektiv auf. Die MES-Detektion pro Patient war im TCI HeartMate[®]-Kollektiv dreimal höher als in der Novacor-Gruppe. Da bei den einzelnen Patienten unterschiedlich viele TCD-Messungen erfolgt sind, wurde hier der Anteil der positiven TCD-Messungen, d.h. mit mindestens einem MES zwischen den beiden LVAD-Gruppen verglichen. Die Differenz der Anteile der positiven TCD-Messungen zwischen TCI- und Novacor-Gruppe beträgt 0,24 (95%-Konfidenzintervall: -0,25; 0,73). Die statistischen Kenngrößen für die beiden Vergleichsgruppen sind in Tab. 5 dargestellt.

LVAD	n	MES-Prävalenz	\pm SD	Median	Minimum	Maximum
Novacor [®]	9	0,25	0,19	0,20	0,04	0,63
TCI [®]	6	0,49	0,30	0,61	0,00	0,77

Tab. 5: Vergleich MES positive TCD-Messungen.

Sowohl anhand der Kenngrößentab. 8 als auch in der folgenden Scatterplot-Abb. 32 ist erkennbar, dass der Anteil der MES positiven TCD-Messungen bei den Patienten mit TCI HeartMate[®]-LVAD tendenziell höher ist als bei den Patienten mit Novacor[®]-LVAD. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,10$).

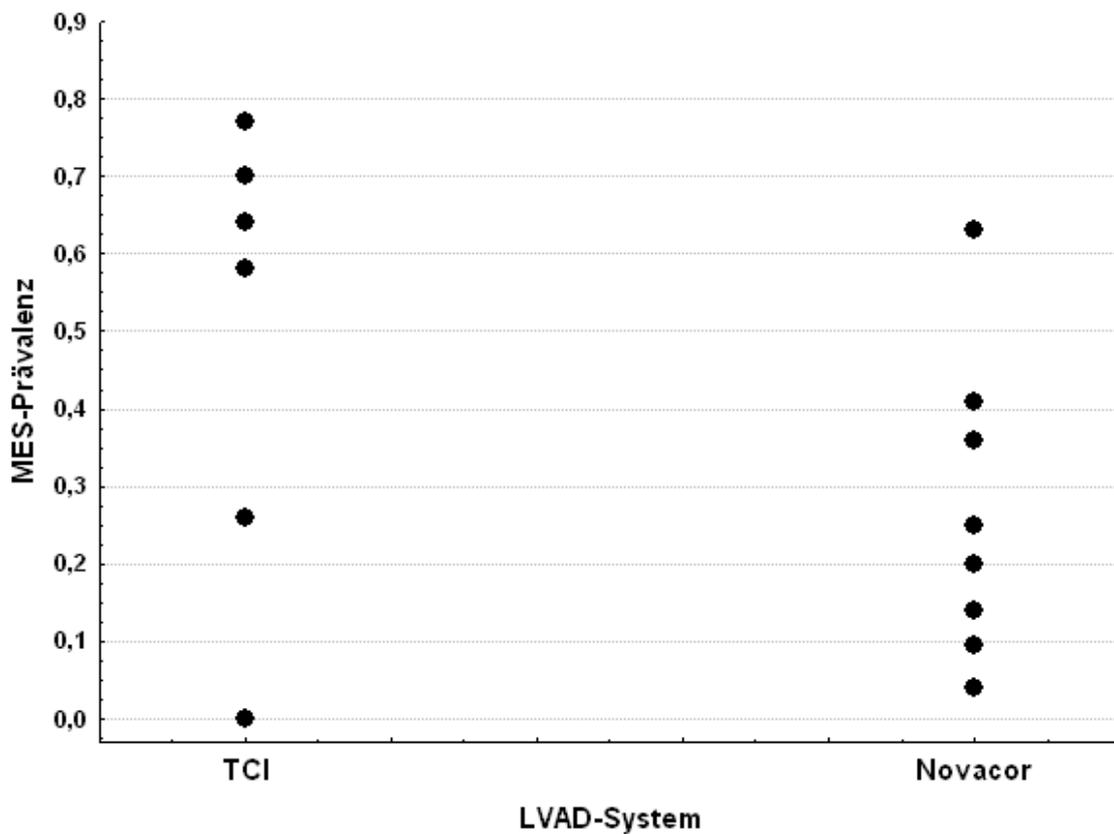


Abb. 32: MES-Prävalenz (TCD mit mindestens einer MES positivem Messung / alle TCD) in der TCI HeartMate[®]- und Novacor[®]-Gruppe.

4.3.4 MES und thrombembolische Ereignisse

Sämtliche Patienten mit thrombembolischem Insult zeigten MES positive TCD-Messungen. Dabei erlitten Patienten mit positiver MES-Detektion nicht zwingend einen zerebralen Insult. Bei 4 der 9 Novacor[®]-Patienten und 3 der 6 TCI HeartMate[®]-Patienten trat mindestens ein thrombembolisches Ereignis auf. Die Untersuchung des Zusammenhanges von MES-Prävalenz und Auftreten von Insulten durch Thrombembolien zeigte, wie in der Scatterplot-Abb. 33 dargestellt, aber keine signifikante Korrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient 0,21 für TCI HeartMate[®]-Gruppe und 0,34 für Novacor[®]-Gruppe). Ebenso ergab sich keine signifikante Korrelation von MES-Prävalenz und Insulten für das Gesamtkollektiv ($r = 0,37$; $p = 0,17$).

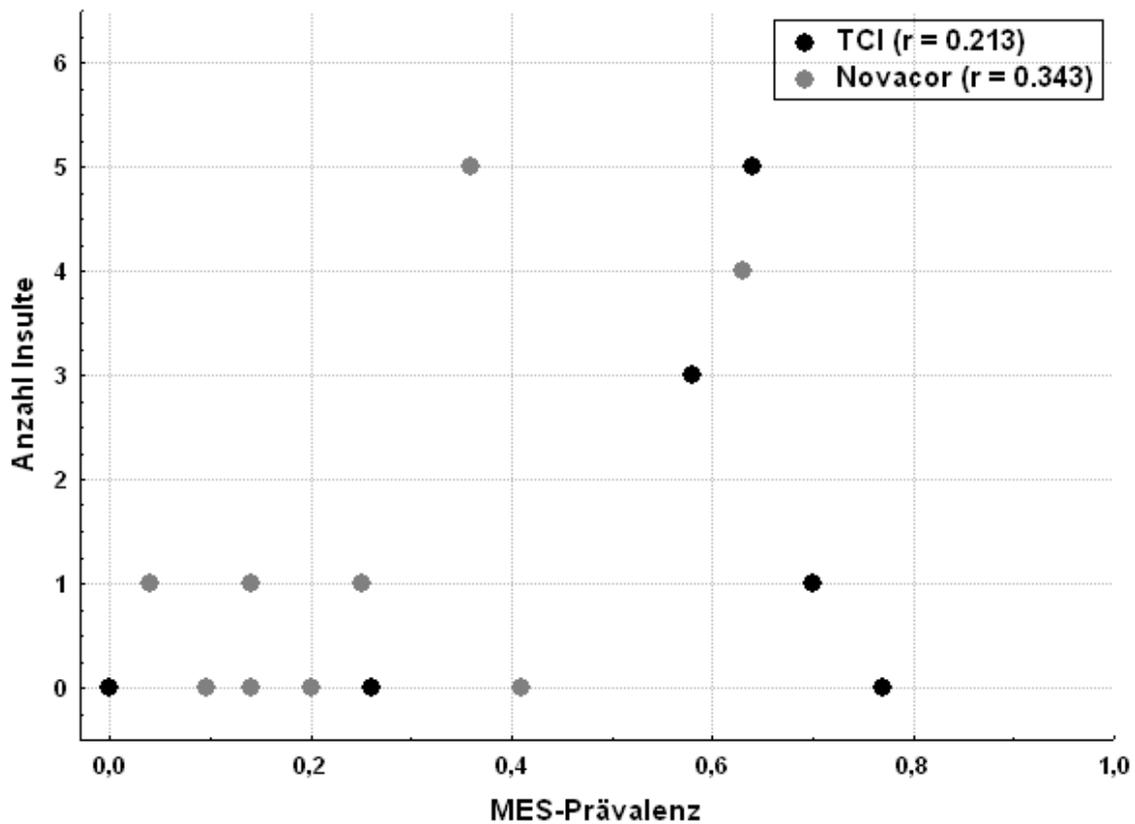


Abb. 33: Korrelation von MES-Prävalenz und Anzahl der Insulte.

Beim LVAD-Gesamtkollektiv wurden im Mittel pro TCD-Messung 3,1 ($\pm 6,1$) MES detektiert. Für den MES-Mittelwert fand sich jedoch eine hoch signifikante Korrelation mit der MES-Prävalenz des Gesamtkollektivs ($r = 0,95$; $p < 0,0001$). Bei der Untersuchung des Zusammenhanges von MES-Mittelwert und der Anzahl der Insulte zeigte sich für das LVAD-Gesamtkollektiv ebenfalls eine signifikante, lineare positive Korrelation ($r = 0,54$; $p = 0,04$). Vergleicht man die beiden LVAD-Gruppen miteinander, so wurden bei den Novacor[®]-Patienten im Mittel 2,1 ($\pm 4,7$) MES und bei den TCI HeartMate[®]-Patienten im Mittel 4,5 ($\pm 6,2$) MES detektiert. Die statistischen Kenngrößen für die beiden Vergleichsgruppen sind in der folgenden Tab. 6 dargestellt. Die Differenz der MES-Mittelwerte zwischen beiden LVAD-Gruppen war nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney Test: $p = 0,18$).

LVAD	n	MES-Mittelwert	\pm SD	Median	Minimum	Maximum
Novacor [®]	9	2,1	4,7	0,4	0,04	14,6
TCI [®]	6	4,5	6,2	0,6	0,00	16,7

Tab. 6: Vergleich der MES-Mittelwerte von Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-Gruppe.

Die separate Untersuchung des Zusammenhanges von MES-Mittelwert und Thrombembolien für die jeweilige LVAD-Gruppe (Abb. 34) ergab für die Novacor[®]-Gruppe keine signifikante Korrelation ($r = 0,37$; $p = 0,31$) und für die TCI HeartMate[®]-Gruppe eine hoch signifikante Korrelation ($r = 0,88$; $p = 0,03$). Die Aussagekraft wird allerdings durch die geringe Fallzahl in der TCI HeartMate[®]-Gruppe eingeschränkt.

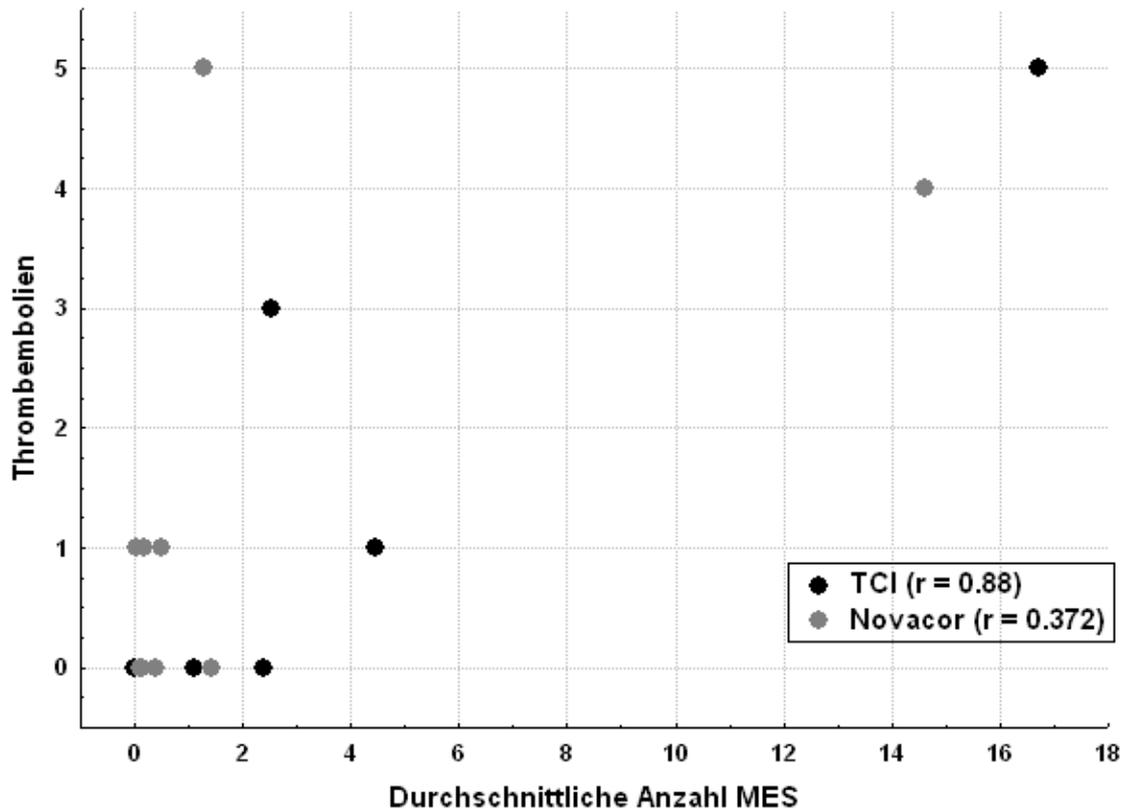


Abb. 34: Korrelation von MES-Mittelwert pro LVAD-Patient und der Anzahl individueller thrombembolischer Ereignisse.

Zusätzlich wurden die 8 LVAD-Patienten mit thrombembolischen Komplikationen (5 Novacor[®], 3 TCI HeartMate[®]) mit den 7 Patienten ohne Thrombembolien (TE) verglichen.

Patientengruppe	mit TE (n=8)	ohne TE (n=7)	p-Wert
LVAD-Dauer (Tage)	235,9 (\pm 131,9)	231,4 (\pm 64,4)	0,96
Effektiv antikoagulierte Tage (%)	34,8	35,3	0,96
MES-Prävalenz (%)	41,8	26,8	0,35
MES-Mittelwert (\pm SD)	5 (\pm 6,7)	0,8 (\pm 0,9)	0,15

Tab. 7: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne klinisch manifesten Thrombembolien.

Die LVAD-Träger mit und ohne thrombembolischen Ereignissen zeigten bei gleicher mittlerer LVAD-Unterstützungszeit und gleichem Anteil an effektiv antikoagulierten Tagen keine signifikanten Unterschiede der MES-Prävalenz und des MES-Mittelwertes (Tab. 7).

4.3.5 MES und effektive Antikoagulation

Die Antikoagulation verlief aufgrund individueller Ansprechraten und unterschiedlichen klinischen Verläufen nicht einheitlich mit intra- und interindividueller Variabilität der hämostaseologischen Daten. In der Novacor[®]-Gruppe (n = 9) erfolgte in der Regel die Antikoagulation postoperativ zunächst mit Heparin und bei Erreichen einer chirurgisch stabilen Situation wurde eine orale Antikoagulation mit Marcumar durchgeführt. Zusätzlich wurde allen Novacor[®]-Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten und über verschieden lange Zeiträume ein Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) appliziert. Bei drei der Novacor[®]-Patienten (Patient 3, 8 und 9) lag eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) vor, so dass diese Patienten in der Folge mit den Heparinoiden Orgaran[®] oder Refludan[®] (therapeutischer Bereich 0,3-0,5 U/ml) antikoaguliert wurden. In der TCI HeartMate[®]-Gruppe (n = 6) erfolgte ebenfalls für unterschiedliche Zeiträume postoperativ eine Antikoagulation mit Heparin unter zusätzlicher Gabe von TAH. Nur Patient 10 wurde auf eine Antikoagulation mit Marcumar eingestellt. Zwei Patienten (14 und 15) erhielten im poststationären Verlauf zur Antikoagulation ausschließlich TAH. Die Effizienz der Antikoagulation wurde wie in Kapitel 3.2 beschrieben nach PTT (angestrebter therapeutischer Bereich 60-80 sec.) und INR (angestrebter therapeutischer Bereich 2,0 -4,0) ausgewertet.

Im Gesamtkollektiv waren die LVAD-Patienten nur 35% der LVAD-Tage effektiv antikoaguliert. Die Novacor[®]-Gruppe war im Mittel an 128 ± 85 (Spanne: 19 - 272) Tagen von im Mittel 255 ± 100 (Spanne: 69 - 420) LVAD-Tagen effektiv antikoaguliert. Dies entspricht einem Anteil von 50,2% (Tab. 8).

Patient	Novacor (Tage)	Heparin (Tage)	Marcumar (Tage)	Orgaran (Tage)	Refludan (Tage)	TAH (Tage)	effektive Antikoagulation (Tage)
1	174	28	153	0	0	63	83
2	271	109	91	0	0	204	171
3	420	0	220	205	0	322	142
4	69	69	0	0	0	69	19
5	307	91	223	0	0	286	165
6	223	51	183	0	0	219	208
7	296	57	250	0	0	295	272
8	323	56	0	266	0	323	26
9	213	2	82	2	109	95	68

Tab. 8: Art, Dauer und Effektivität der Antikoagulation der Novacor[®]-Patienten in Tagen.

Die TCI HeartMate[®]-Patienten waren im Mittel nur an 21 ± 12 (Spanne: 9 - 35) Tagen von im Mittel 201 ± 104 (Spanne: 80 - 381) LVAD-Tagen effektiv antikoaguliert, also nur zu einem Anteil von 12,2% der LVAD-Tragezeit (Tab. 9). Auffällig war in dieser Gruppe, das trotz Heparingabe die PTT häufig nicht im therapeutischen Bereich lag. Eine Antikoagulation nur mit TAH wurde im Sinne der im Kapitel 3.2 genannten Antikoagulationskriterien auch in der TCI HeartMate[®]-Gruppe nicht als effektiv beurteilt.

Patient	TCI (Tage)	Heparin (Tage)	Marcumar (Tage)	Orgaran (Tage)	Refludan (Tage)	TAH (Tage)	effektive Antikoagulation (Tage)
10	146	116	35	0	0	0	35
11	149	149	0	0	0	149	14
12	222	180	0	0	0	137	9
13	80	80	0	0	0	64	11
14	225	126	0	0	0	187	35
15	381	66	0	0	0	321	21

Tab. 9: Art, Dauer und Effektivität der Antikoagulation der TCI HeartMate®-Patienten in Tagen.

Wie auch die Abb. 35 und 36 im Vergleich mit den LVAD-Unterstützungszeiten zeigen, ergab sich somit zwangsläufig eine unterschiedliche Prävalenz von Tagen mit effektiver Antikoagulation für die einzelnen Patienten und LVAD-Gruppen. Die effektiv antikoagulierten Tage pro LVAD-Unterstützungszeit (Tage) wurden den MES positiven TCD-Messungen pro Anzahl der TCD-Messungen gegenübergestellt.

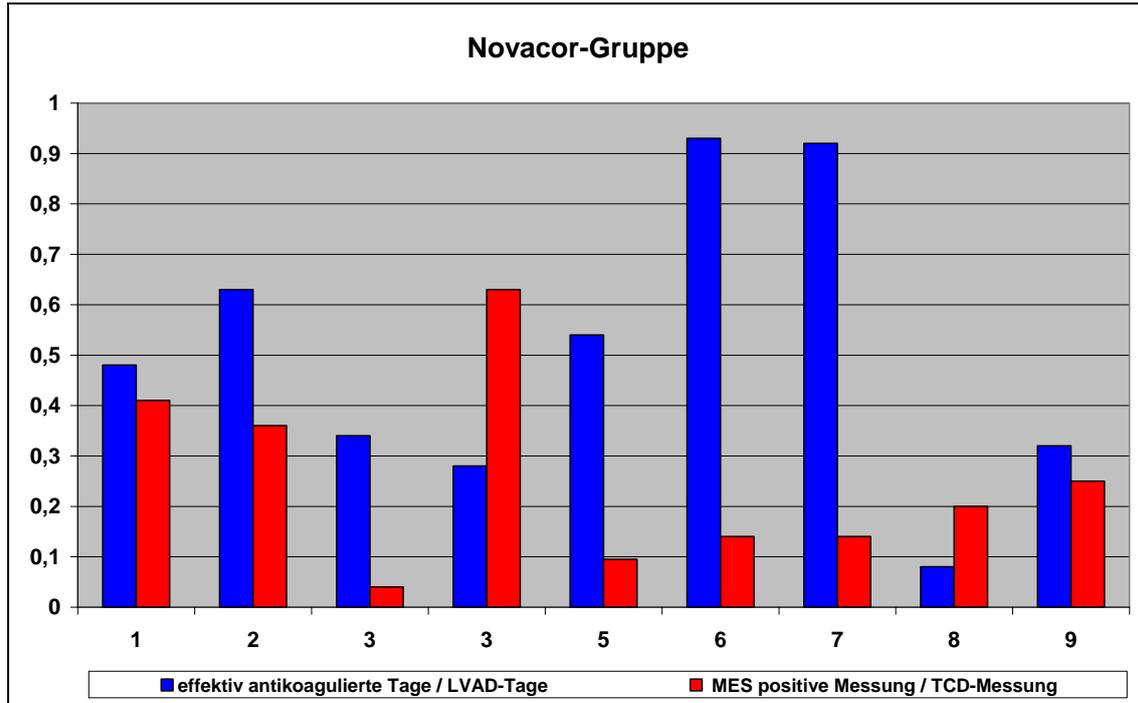


Abb. 35: Anteil effektiv antikoagulierter Tage und Anteil der MES positiven TCD-Messungen in der Novacor-Gruppe (Patient 1 bis 9).

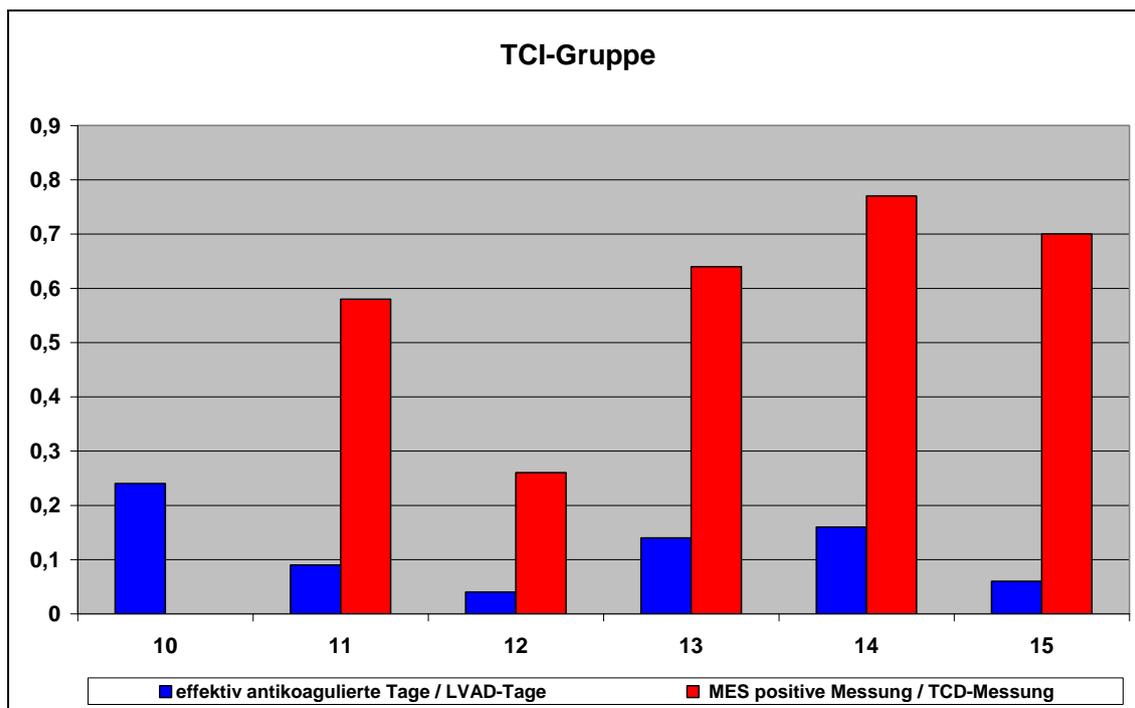


Abb. 36: Anteil effektiv antikoagulierter Tage und Anteil der MES positiven TCD-Messungen in der TCI-Gruppe (Patient 10 bis 15).

Die statistischen Kenngrößen der beiden LVAD-Gruppen für einen Vergleich der effektiv antikoagulierten Tage sind in Tab. 10 dargestellt.

LVAD	n	Mean	±SD	Median	Minimum	Maximum
Novacor	9	0,50	0,29	0,48	0,08	0,93
TCI	6	0,12	0,07	0,12	0,04	0,24

Tab. 10: Vergleich der effektiven Antikoagulation von Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-Gruppe.

Die Differenz der Anteile an effektiv antikoagulierten Tagen beträgt zwischen TCI HeartMate[®]- und Novacor[®]-Gruppe 0,38 (95%-Konfidenzintervall: -0,07; 0,83).

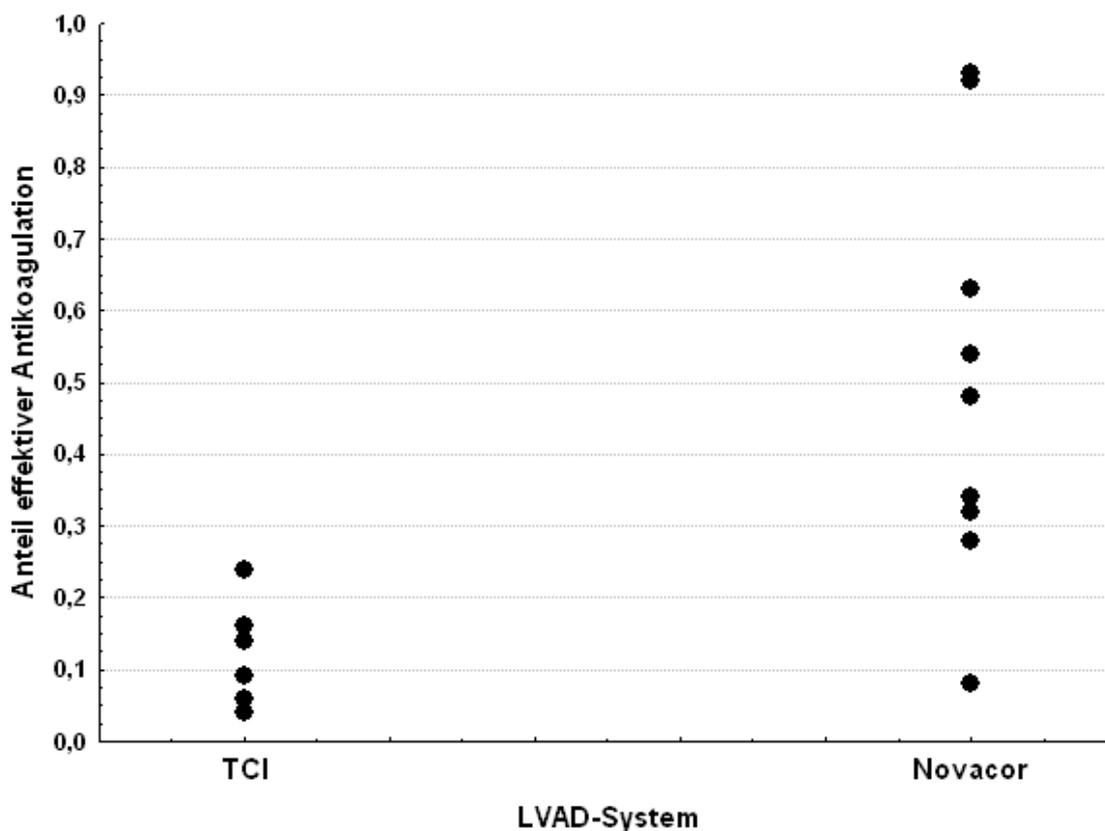


Abb. 37: Anteil der effektiven Antikoagulation in der TCI HeartMate[®]- und Novacor[®]-Gruppe.

Sowohl die Kenngrößentabelle 13 als auch die Scatterplot-Abb. 37 zeigen, dass die Patienten mit dem Novacor[®]-System deutlich effektiver antikoaguliert waren als die Patienten mit dem TCI HeartMate[®]-System. Der Unterschied an effektiv antikoagulierten Tagen zwischen beiden LVAD-Gruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,01$).

Für beide LVAD-Gruppen wurde der Zusammenhang zwischen effektiver Antikoagulation und der MES-Prävalenz untersucht. Die Unterschiede zwischen TCI HeartMate[®]- und Novacor[®]-System hinsichtlich effektiv antikoagulierter Tage und MES-Prävalenz sind in der Scatterplotabb. 38 dargestellt.

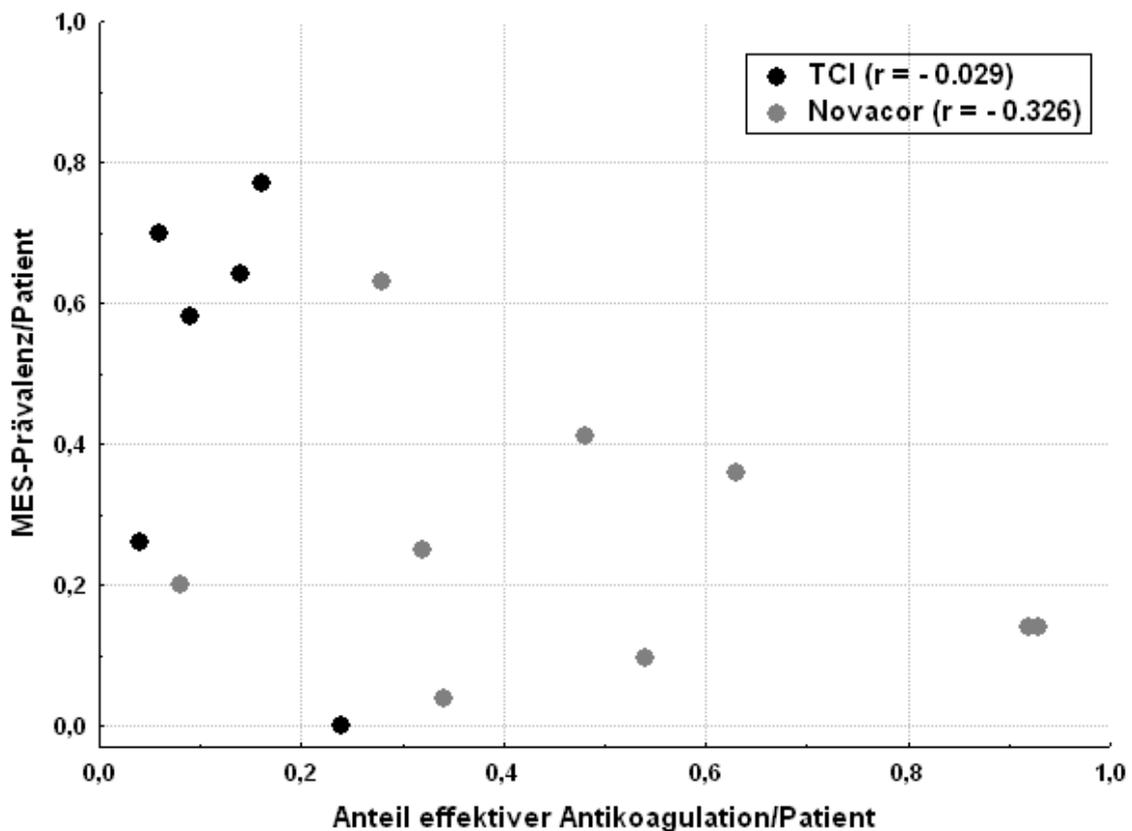


Abb. 38: Korrelation von effektiver Antikoagulation und MES-Prävalenz.

In der obigen Abb. 38 wurden alle Patienten mit einem Anteil von mehr als 50 % Prozent an effektiv antikoagulierten Tagen als insgesamt effektiv antikoaguliert bezeichnet. Nach dieser Definition war kein Patient in der TCI HeartMate[®]-Gruppe effektiv antikoaguliert. Für die Novacor[®]-Gruppe ergaben sich mit dieser Definition zwei Subgruppen, eine mit und eine ohne effektive Antikoagulation. Somit waren 4 Novacor[®]-Patienten effektiv und 5 Novacor[®]-Patientin nicht effektiv antikoaguliert. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied der drei Gruppen (TCI HeartMate[®], Novacor[®] <50% und Novacor[®] >50% effektiv antikoaguliert) hinsichtlich der MES-Prävalenz ($p = 0,198$). Für die Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-Gruppe fand sich keine signifikante Korrelation von effektiv antikoagulierten Tagen und der MES-Prävalenz ($r = -0,03$, $p > 0,99$ für TCI HeartMate[®]; $r = -0,33$, $p = 0,39$ für Novacor[®]). Ebenso zeigte die Zusammenhangsprüfung von effektiver Antikoagulation und MES-Mittelwert pro TCD-Messung für beide LVAD-Gruppen keine statistisch signifikante Korrelation (TCI HeartMate[®] $r = -0,02$, $p = 0,97$; Novacor[®] $r = -0,33$, $p = 0,39$).

4.3.6 Akustikophysikalische MES-Analyse

Die deskriptiven Kenngrößen der akustikophysikalischen MES-Charakteristika sind in Tab. 11 angegeben. Die beim Gesamtkollektiv detektierten 598 MES hatten eine mittlere Intensität (measured embolic power = MEP) von 16,7 ($\pm 8,9$) dB. Die mittlere Geschwindigkeit, die sog. v_{mean} betrug 48,0 ($\pm 149,2$) cm/s und die mittlere Zeitdauer 0,028 ($\pm 0,018$) sec. Aus dem Produkt von diesen beiden Parametern berechnete sich eine mittlere SVL von 1,08 ($\pm 2,54$) cm.

407 der analysierten MES wurden bei den 6 TCI HeartMate[®]-Patienten und 191 MES bei den 9 Novacor[®]-Patienten detektiert. Die bei beiden LVAD-Systemen detektierten MES wurden hinsichtlich der akustikophysikalischen Parameter MEP (dB), v_{mean} (cm/s), mittlerer Zeitdauer (s) und SVL (cm) mittels Wilcoxon-Test verglichen. In der TCI HeartMate[®]-Gruppe fand sich für die registrierten MES im Mittel eine doppelt so hohe MEP als in der Novacor[®]-Gruppe (20,1 versus 9,5 dB). Die MES wiesen in der TCI HeartMate[®]-Gruppe eine höhere v_{mean} (49,5 versus 44,8 cm/s) und längere mittlere Zeitdauer (0,031 versus 0,022 s) auf. Dementsprechend resultierte daraus für die MES der TCI HeartMate[®]-Gruppe auch eine längere SVL gegenüber der Novacor[®]-Gruppe (1,19 versus 0,85 cm). Sämtliche beschriebenen Unterschiede waren statistisch hoch signifikant (Tab. 11).

MES	Gesamtkollektiv (n = 598)	Novacor [®] (n = 191)	TCI [®] (n = 407)	p < 0,05 (signifikant)
MEP (dB)	16,7 \pm 8,9	9,5 \pm 3,3	20,1 \pm 8,7	<0,0001
v_{mean} (cm/s)	48,0 \pm 149,2	44,8 \pm 21,1	49,5 \pm 180,3	0,025
Zeitdauer (s)	0,028 \pm 0,018	0,022 \pm 0,013	0,031 \pm 0,019	<0,0001
SVL (cm)	1,08 \pm 2,54	0,85 \pm 0,33	1,19 \pm 3,06	<0,0001

Tab. 11: Übersichtstabelle der akustikophysikalischen Parameter der detektierten MES im Gesamt-, TCI HeartMate[®]- und Novacor[®]-Kollektiv.

Zur Analyse der möglicherweise zugrundeliegenden MES-Partikelstruktur wurde in der Kreuztab. 12 die prozentuale Verteilung der detektierten MES nach SVL-Schwellenwert für die beiden LVAD-Gruppen TCI HeartMate® und Novacor® dargestellt. In der Novacor®-Gruppe war der Anteil der MES mit einer SVL $\leq 1,12$ cm (solide Mikroemboli) signifikant höher als in der TCI-Gruppe (χ^2 -Test; p-Wert $<0,0001$).

MES		Gesamt (n=598)	Novacor (n=191)	TCI (n=407)	p – Wert
SVL	$\leq 1,12$ cm	70,1%	81,2%	64,9%	p<0,0001
	$>1,12$ cm	29,9%	18,8%	35,1%	p<0,0001

Tab. 12: Kreuztabelle von optimalem SVL-Schwellenwert (cm) und LVAD-Typ (Novacor® versus TCI HeartMate®).

Von den mittels TCD-Monitoring detektierten 598 MES des Gesamtkollektivs konnten 580 MES in der Zweikanaltechnik zusätzlich anhand ihres prä-FFT-Signalverhaltens in der „time domain“ typisiert werden. 19 MES (3,2%) mussten wegen fehlender Signalableitung in einem der beiden Kanäle exkludiert werden. Es wurden insgesamt 187 MES der Novacor®-Gruppe und 393 MES der TCI HeartMate®-Gruppe gemäß der in den Kapiteln 2.3.6 und 3.7 beschriebenen Smith-Klassifikation typisiert [23]. Die offline-Analyse der DAT's ergab, dass dasselbe MES in den beiden abgeleiteten Kanälen (Kanal 1 und 2) nicht immer die gleiche Frequenzmodulation im prä-FFT-Modus zeigte. Jedes MES war hierbei eine Beobachtungseinheit.

Die folgenden Tabellen zeigen die Häufigkeitsverteilungen der 3 Frequenzmodulationstypen nach Smith für das Gesamtkollektiv (Tab. 13) und jeweils getrennt für die Novacor®- und TCI HeartMate®-Gruppe (Tab.14 und 15). Die angegebenen Prozentzahlen der Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtanzahl der MES des betrachteten Kollektivs. Die Summe über die Prozente in der markierten Diagonale ist der Anteil der in Kanal 1 und Kanal 2 kongruenten prä-FFT-Frequenzmodulationen bzw. MES Typen nach Smith. Im Gesamtkollektiv waren 67,1%, in der Novacor®-Gruppe 75,4% und in der TCI HeartMate®-Gruppe 63,2% der Frequenzmodulationstypen in Kanal 1 und 2 kongruent.

Gesamtkollektiv			Kanal 2			gesamt
			Typ I	Typ II	Typ III	
Kanal 1	Typ I	Anzahl	290	34	11	335
		% der Gesamtzahl	50,0%	5,9%	1,9%	57,8%
	Typ II	Anzahl	73	67	4	144
		% der Gesamtzahl	12,6%	11,6%	0,7%	24,8%
	Typ III	Anzahl	52	17	32	101
		% der Gesamtzahl	9,0%	2,9%	5,5%	17,4%
gesamt		Anzahl	415	118	47	580
		% der Gesamtzahl	71,6%	20,3%	8,1%	100,0%

Tab. 13: Kreuztabelle von der im Kanal 1 und Kanal 2 abgeleiteten MES-Frequenzmodulationstypen des Gesamtkollektivs (n=15). Typ I = no modulation (Nm), Typ II = gradual change (Gc) und Typ III = rapid change (Rc).

Novacor®-Kollektiv			Kanal 2			gesamt
			Typ I	Typ II	Typ III	
Kanal 1	Typ I	Anzahl	120	18	6	144
		% der Gesamtzahl	64,2%	9,6%	3,2%	77,0%
	Typ II	Anzahl	14	18	1	33
		% der Gesamtzahl	7,5%	9,6%	0,5%	17,6%
	Typ III	Anzahl	1	6	3	10
		% der Gesamtzahl	,5%	3,2%	1,6%	5,3%
gesamt		Anzahl	135	42	10	187
		% der Gesamtzahl	72,2%	22,5%	5,3%	100,0%

Tab. 14: Kreuztabelle von der im Kanal 1 und Kanal 2 abgeleiteten MES-Frequenzmodulationstypen des Novacor®-Kollektivs (n=9).

TCI HeartMate®-Kollektiv			Kanal 2			gesamt
			Typ I	Typ II	Typ III	
Kanal 1	Typ I	Anzahl	170	16	5	191
		% der Gesamtzahl	43,3%	4,1%	1,3%	48,6%
	Typ II	Anzahl	59	49	3	111
		% der Gesamtzahl	15,0%	12,5%	0,8%	28,2%
	Typ III	Anzahl	51	11	29	91
		% der Gesamtzahl	13,0%	2,8%	7,4%	23,2%
gesamt		Anzahl	280	76	37	393
		% der Gesamtzahl	71,2%	19,3%	9,4%	100,0%

Tab. 15: Kreuztabelle von der im Kanal 1 und Kanal 2 abgeleiteten MES-Frequenzmodulationstypen des TCI HeartMate®-Kollektiv (n=6).

Für die eindeutige Typisierung der MES nach der Smith-Klassifikation wurde nur der Anteil (389/580 MES = 67,1%) der Frequenzmodulationstypen Nm, Gc und Rc erfasst, der in beiden Ableitungskanälen kongruent war. 74,6% (290/389 MES) dieser in beiden Kanälen kongruenten MES zeigten keine Frequenzmodulation (Nm) ihres sinusförmigen prä-FFT-Signals. Bei 17,2% (67/389) der MES fand sich eine graduelle Veränderung der Frequenzmodulation (Gc). Nur der restliche Anteil von 8,2% (32/389) zeigte eine abrupte Frequenzänderung (Rc) des prä-FFT-Signals (Abb. 39).

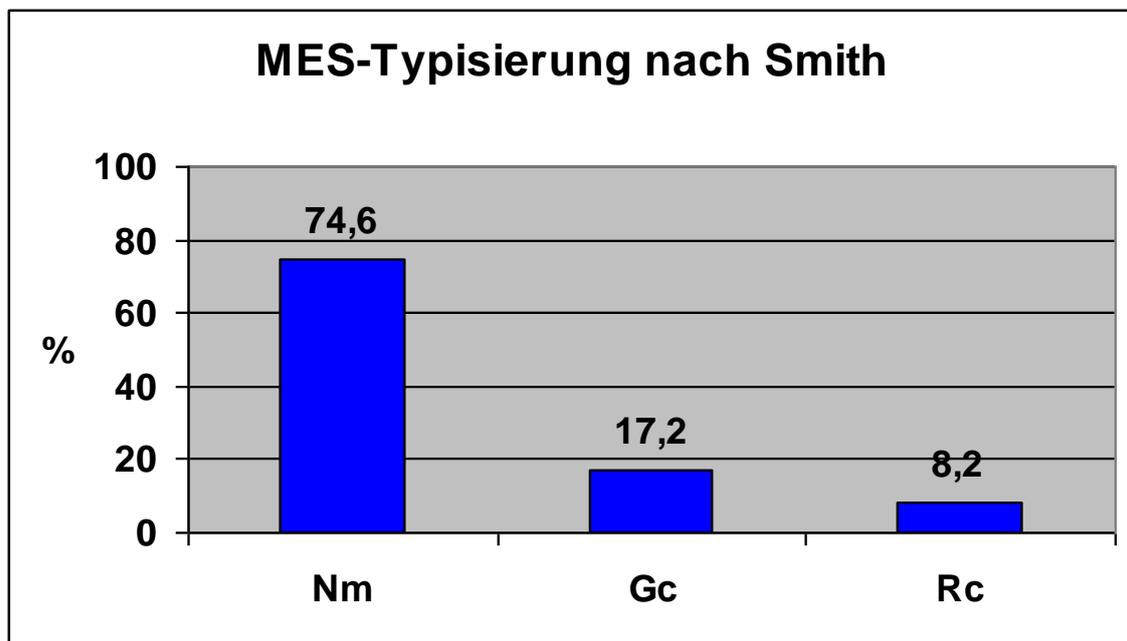


Abb. 39: MES-Typisierung anhand der Frequenzmodulation im prä-FFT-Signal nach Smith [23].

Zur Untersuchung des Zusammenhangs von eingesetztem LVAD-System und dem Frequenzmodulationstyp nach Smith wurde die Typen-Verteilung der kongruenten MES für die TCI HeartMate[®]-Gruppe und Novacor[®]-Gruppe in Tab. 16 darstellt.

		Nm (Typ I)	Gc (Typ II)	Rc (Typ III)	gesamt
TCI[®]	Anzahl MES	170	49	29	248
	Anteil %	68,5%	19,8%	11,7%	100,0%
Novacor[®]	Anzahl MES	120	18	3	141
	Anteil %	85,1%	12,8%	2,1%	100,0%
gesamt	Anzahl MES	290	67	32	389
	Anteil %	74,6%	17,2%	8,2%	100,0%

Tab. 16: Kreuztabelle von LVAD-Typ und Frequenzmodulationstyp der Smith-Klassifikation.

Die Verteilung der MES-Morphologien in den beiden untersuchten LVAD-Gruppen unterschied sich signifikant (χ^2 Test: $p < 0,0001$). In der Novacor-Gruppe zeigte sich mit 85,1% ein signifikant höherer Anteil an MES der Signalmorphologie Nm (nach der Smith-Klassifikation solide Mikroemboli) und mit 2,1% ein signifikant geringerer Anteil des Frequenzmodulationstyp Rc (nach der Smith-Klassifikation gasförmige Mikroemboli).

Zur Überprüfung des Zusammenhanges von prä-FFT-Signalmorphologie und SVL wurde die Verteilung der Signalmodulationstypen Nm, Gc und Rc nach $SVL \leq 1,12$ cm und $SVL > 1,12$ cm eingeteilt in Tab. 17 dargestellt. Die Verteilung in den beiden SVL-Gruppen war dabei signifikant unterschiedlich (χ^2 Test: p-Wert $< 0,0001$).

SVL		Nm (Typ I)	Gc (Typ II)	Rc (Typ III)	gesamt
$\leq 1,12$ cm	Anzahl MES	254	28	13	295
	Anteil %	86,1%	9,5%	4,4%	100,0%
$> 1,12$ cm	Anzahl MES	36	39	19	94
	Anteil %	38,3%	41,5%	20,2%	100,0%
gesamt	Anzahl MES	290	67	32	389
	Anteil %	74,6%	17,2%	8,2%	100,0%

Tab. 17: Kreuztabelle von SVL (cm) und der MES Typisierung nach Smith.

Es zeigte sich für Typ Nm mit 86,1% ein hoher Anteil MES mit $SVL \leq 1,12$ cm. Bei MES mit einer $SVL > 1,12$ cm war hingegen der Anteil des Typ Gc mit 41,5% und des Typ Rc mit 20,2% relativ hoch. Somit besteht eine hohe Konkordanz beider akustikophysikalischer Untersuchungsmethoden (SVL und prä-FFT-Frequenzmodulation nach Smith) hinsichtlich der Differenzierung der MES vom Typ Nm als solide Mikroemboli. 61,5% der MES mit $SVL > 1,12$ cm (gasförmige Mikroemboli) zeigten Frequenzmodulationsänderungen im prä-FFT-Signal. 65,2% (254/389) der akustikophysikalisch untersuchten MES erfüllten beide Differenzierungskriterien (Nm und $SVL \leq 1,12$ cm) für solide Mikroemboli nur 4,5% (19/389) beide Differenzierungskriterien (Rc und $SVL > 1,12$ cm) für gasförmige Mikroemboli. Die restlichen 30,3% der MES konnten aufgrund der verwendeten Kriterien nicht eindeutig zugeordnet werden. Deshalb fand sich bei statistischer

Überprüfung des Zusammenhanges Signalmorphologie und SVL nur eine mäßige Korrelation (Kendall-Tau-b 0,47).

Unter Berücksichtigung beider signalmorphologischer Differenzierungsmethoden berechnet sich für das Gesamtkollektiv eine MES-Prävalenz für solide Mikroemboli (Nm und $SVL \leq 1,12$ cm) von 42,3%. Nach den angewandten Differenzierungskriterien wiesen beide untersuchten LVAD-Systeme sowohl solide als auch gasförmige Mikroemboli unterschiedlicher Proportionen auf. Beim Vergleich beider Systeme war der Anteil mutmaßlich solider Mikroemboli in der Novacor[®]-Gruppe signifikant höher als in der TCI HeartMate[®]-Gruppe (62,8% versus 41,7%).

Nachfolgend wurde der Anteil MES der mutmaßlich soliden Mikroemboli (Typ Nm) der jeweiligen LVAD-Gruppe mit der Anzahl der Insulte und dem Anteil effektiv antikoagulierter Tage korreliert (Abb. 40 - 43).

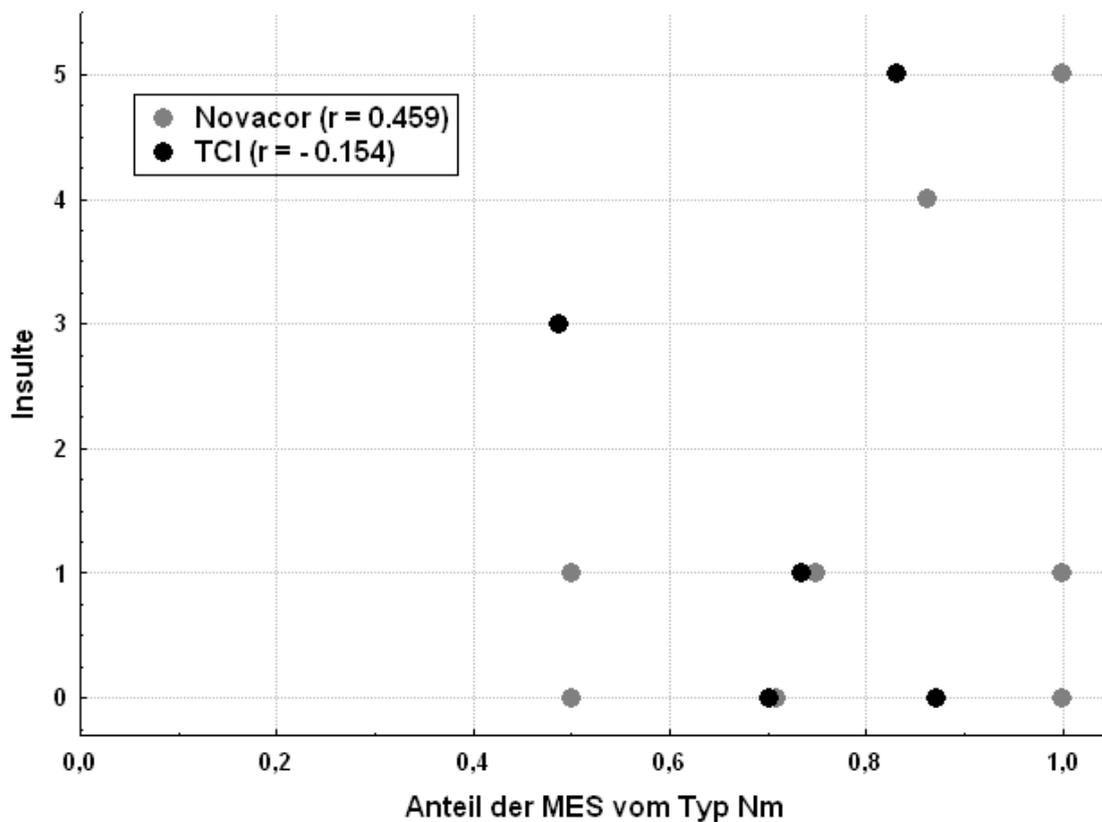


Abb. 40: Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm mit Anzahl der Insulten.

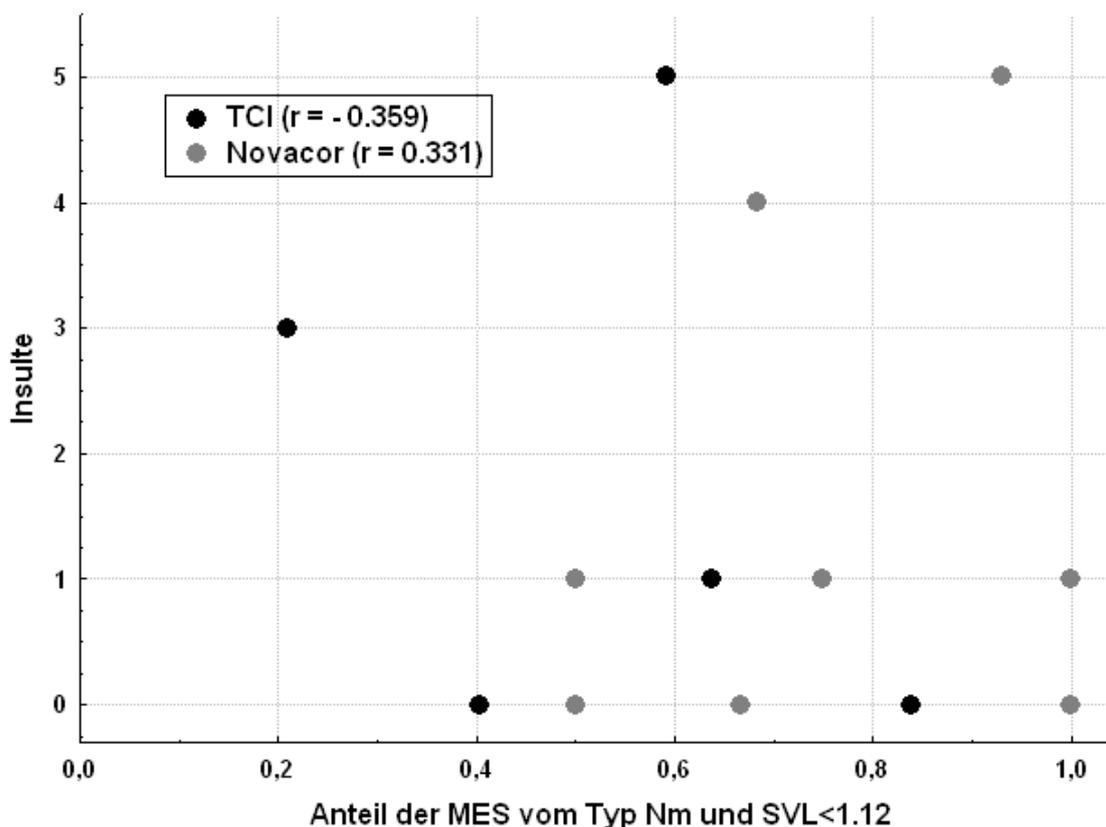


Abb. 41: Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm und SVL < 1,12 cm mit Anzahl der Insulten.

Beide LVAD-Systeme zeigten weder für die MES-Prävalenz des Frequenzsignalmodulationstyps Nm (Abb. 40) noch für die MES-Prävalenz gemäß beider akustikophysikalischer Kriterien für solide Mikroemboli (Nm und SVL \leq 1,12 cm; Abb. 41) eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der während des Beobachtungszeitraumes aufgetretenen Insulte.

Die Zusammenhangsprüfung von MES-Prävalenz (Typ Nm) und MES-Prävalenz (Nm und SVL \leq 1,12 cm) mit dem Anteil effektiv antikoagulierter Tage ergab für die TCI HeartMate[®]-Gruppe eine signifikant positive Korrelation ($r = 0,7$ für MES vom Typ Nm respektive $r = 0,5$ für MES vom Typ Nm und SVL \leq 1,12 cm). D.h. bei niedrigem Anteil effektiv antikoagulierter Tage war die MES-Prävalenz mutmaßlich solider Mikroemboli höher (Abb. 42). Für die Novacor[®]-Gruppe zeigte hingegen die gleiche Analyse bei insgesamt effektiverem Antikoagulationsniveau keine signifikante Korrelation mit dem Anteil effektiv antikoagulierter Tage (Abb. 42 und 43).

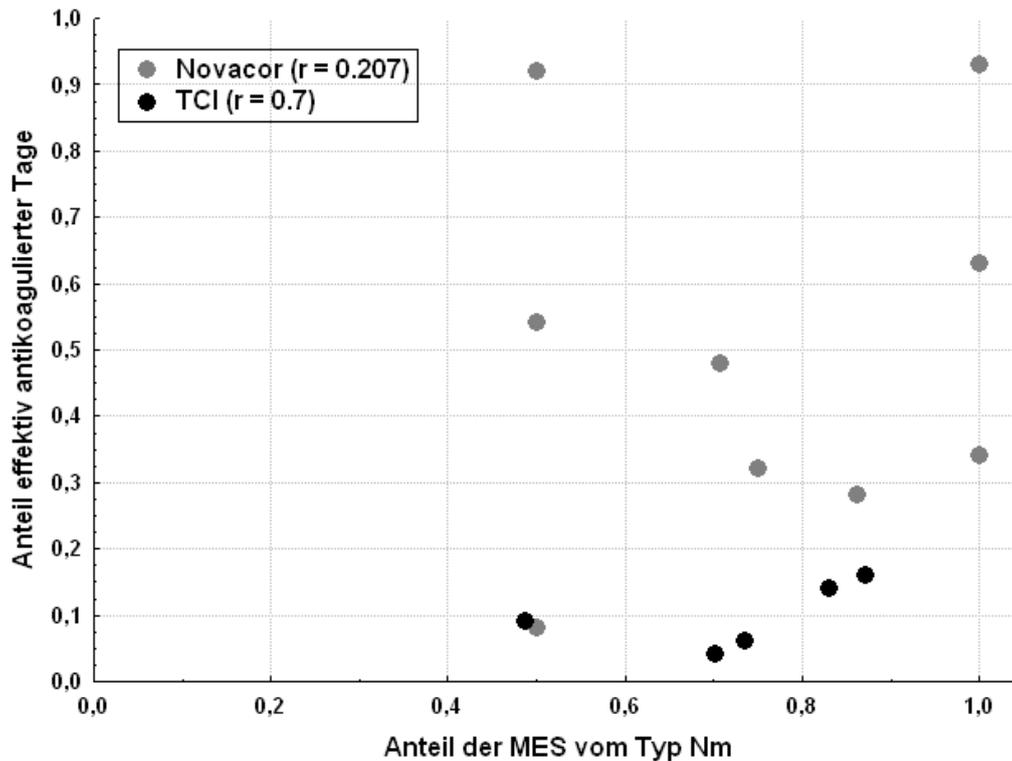


Abb. 42: Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm mit Anteil effektiv antikoagulierter Tage.

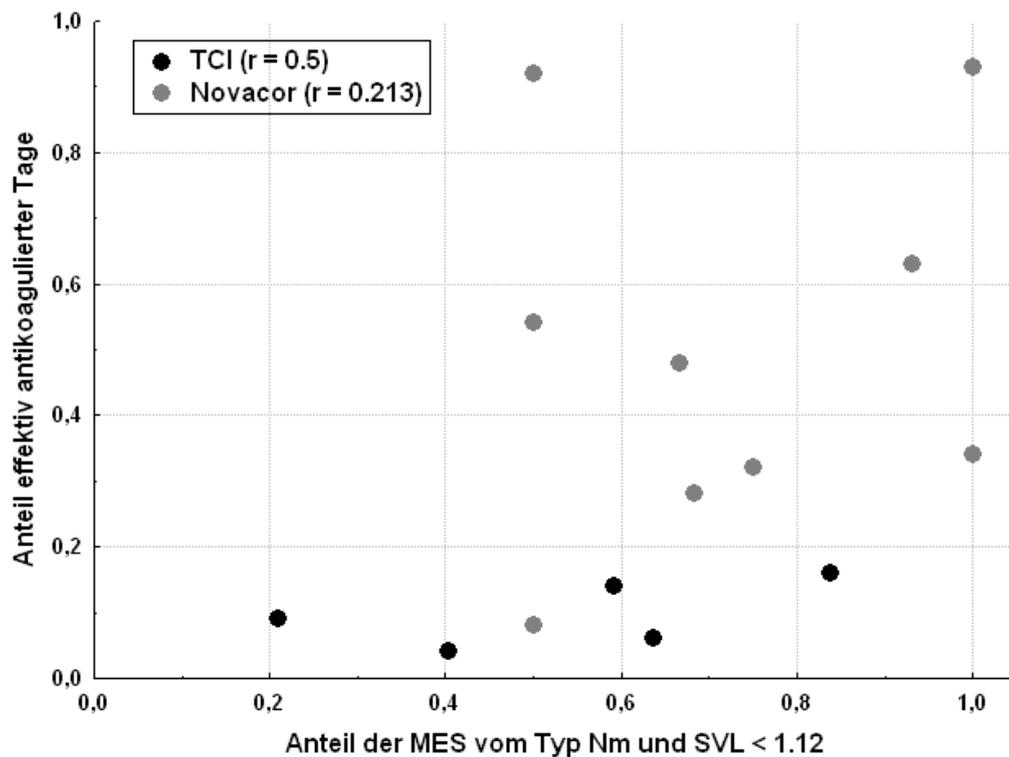


Abb. 43: Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm und SVL < 1,12 cm mit Anteil effektiv antikoagulierter Tage.

5. Diskussion

5.1 Rationale der Studie

Die limitierte Anzahl an verfügbaren Spenderorganen hat bei einer zunehmenden Zahl HTX-bedürftiger Patienten zu einer vermehrten Anwendung von verschiedenen LVAD zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Transplantation geführt [5, 30, 127]. Als Risikofaktor einer LVAD-Therapie ist neben der erhöhten perioperativen Blutungsneigung aufgrund der erforderlichen aggressiven Antikoagulation als bedrohlicher Gegenpart die erhöhte Thrombembolieeignung bis 30% aufgrund Kontaktaktivierung an künstlichen inneren Oberflächen des Pumpengehäuses zu nennen [18, 62, 63, 121, 128, 129]. Diese gegensätzlichen und nicht kompatiblen vaskulären Komplikationen erfordern eine konsequente Steuerung und engmaschige Überwachung der Antikoagulation.

Das Regime der Antikoagulation bei Einsatz von LVAD-Systemen differiert jedoch zwischen den einzelnen Implantationszentren und -systemen sehr stark. Bisher existieren noch keine allgemein gültigen Leitlinien zur antikoagulativen Therapie bei LVAD-Trägern [121]. In den bisher angewandten Antikoagulationsprotokollen wird postoperativ zunächst eine Heparinisierung mit UFH eingeleitet. Wie von verschiedenen Autorengruppen beschrieben [11, 130-132], variiert dabei der postoperative Startzeitpunkt von sofort bis 24 Stunden postoperativ. Uneinheitlich ist zusätzlich die angestrebte Antikoagulationsschärfe mit einem variierenden PTT-Zielwert von 45-80 sec. Ähnliche Variationen bestehen auch bei Überleitung in die orale Langzeitantikoagulation mit Cumarinen. Der Startpunkt der überlappenden oralen Antikoagulation variiert dabei von 3-5 Tage postoperativ bis Beendigung aller chirurgischen Maßnahmen bzw. Entfernung der Thoraxdrainagen. Ebenso unterscheidet sich in den einzelnen Arbeitsgruppen [11, 130-132] der angestrebte INR-Richtwert von 2,0 bis 4,5 bei oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon respektive Warfarin. Unterschiede bestehen auch bei Gabe und Dosierung von TAH wie Acetylsalicylsäure und Dipyridamol, die nach Ermessen des behandelnden Arztes entweder bereits prophylaktisch oder erst nach Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses als

Mono- oder Kombinationstherapie appliziert werden [11, 130-132]. In neueren Antikoagulationsprotokollen wurde anstatt des unfraktionierten Heparins (UFH) als Alternative die Applikation von niedermolekularen Heparinen (NMH) untersucht [133]. Obwohl die klinische Erfahrung mit NMH limitiert ist, sehen Meuris et al. [134] die kombinierte Antikoagulation von dem NMH wie Enoxaparin und einem TAH als mögliche Alternative zur oralen Langzeitantikoagulation an.

Diese Heterogenität der antikoagulatorischen Regime veranschaulicht den bislang fehlenden internationalen Standard in der Antikoagulation von LVAD-Patienten. Neben der uneinheitlichen Thrombembolieprophylaxe stehen bisher nur unzureichende diagnostische Tests zur Verfügung, die das individuelle Thrombembolierisiko dieser Patientengruppe besser identifizieren und quantifizieren können [44, 57]. Die Erfassung eines solchen individuellen und aktuellen Embolierisikos von LVAD-Patienten würde die Möglichkeit für eine sichere risikoadaptierte Antikoagulation öffnen. Bei Hochrisikopatienten wäre eine intensivierete, ggf. kombinierte Antikoagulation indiziert, Niedrigrisikopatienten hingegen wären mit einer entschärften Antikoagulationsprophylaxe ausreichend abgedeckt und somit einem geringeren Blutungsrisiko ausgesetzt [19, 119, 128].

Die Differenzierung von Hoch- und Niedrigrisikopatienten wäre von medizinischem, klinisch-organisatorischem und auch gesundheitsökonomischem Interesse [135]. Patienten mit geringem Risikoprofil, unkompliziertem Verlauf und gutem klinischen Zustand könnten längerfristig oder gar dauerhaft mit einem LVAD ausgestattet werden („destination therapy“) [136]. Bei Hochrisikopatienten könnte hingegen unter Berücksichtigung der individuellen Prognose unter LVAD-Therapie eine vorrangige HTX erfolgen. Eine damit verbundene organisatorische und ökonomische Optimierung sowohl des LVAD-Einsatzes als auch der Durchführung der HTX wäre bei sich weiter verschärfender Knappheit an Spenderorganen von weitreichender sozioökonomischer Relevanz [45, 127, 137]. Die Detektion und Analyse von MES mittels TCD könnte ein klinisch-prognostisches Tool zur Differenzierung von Hoch- und Niedrigrisikopatienten darstellen [86, 138].

In der vorab von Nabavi et al. [62] durchgeführten Pilotstudie an 6 Patienten mit Novacor[®]-LVAD wurde während der ersten 30 postoperativen Tage mit 84,1% eine

hohe MES-Prävalenz detektiert, die an Tagen mit klinisch manifesten thrombembolischen Ereignissen signifikant höher war als an ereignisfreien Tagen ($p < 0,001$). Hieraus stellte sich die Frage, wie sich die MES-Prävalenz bei LVAD-Patienten im Langzeitverlauf darstellt und ob Unterschiede zwischen zwei verschiedenen LVAD-Systemen bestehen. Somit sollte in dieser vergleichenden prospektiven Studie durch repetitive MES-Detektionen an Patientenkollektiven mit Novacor[®]- und TCI HeartMate[®]-LVAD untersucht werden, ob die MES-Prävalenz und die mittlere MES-Anzahl in Korrelation zur effektiven Antikoagulation und die Signalmorphologie im prä-FFT-Modus als Prodromialindikatoren für adverse Ereignisse während der Überbrückung mit LVAD fungieren können.

5.2 MES-Prävalenz bei LVAD

Die MES-Prävalenz bei Patienten mit implantiertem LVAD variiert in Abhängigkeit von den Systemen und den beobachteten Zeitspannen zwischen 18 und 84% [62, 86, 122]. In unserem Gesamtkollektiv mit pulsatilen LVAD zeigte sich bei einem relativ langen Beobachtungszeitraum von 953 Tagen eine MES-Prävalenz von 34,8%. Diese war bei dem TCI HeartMate[®]-System mit 49 (± 30) % zwar tendenziell höher als bei dem Novacor[®]-System mit 25 (± 19) %, aber wies aufgrund der hohen Streuung keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p = 0,10$). Hingegen fanden Nabavi et al. [62] während der ersten 30 Tage nach Novacor[®]-Implantation eine wesentlich höhere MES-Prävalenz (84,1%). In unserem Gesamtkollektiv konnten wir zeigen, dass während der ersten 12 Wochen nach LVAD-Implantation 78% aller detektierten MES registriert wurden. Hieraus ließe sich ableiten, dass während der LVAD-Unterstützungszeit biologische Adaptierungsprozesse stattfinden, die im Verlauf zu einer Reduktion der MES-Anzahl führen.

In klinischen und experimentellen Studien wurden diese für das TCI HeartMate[®]-System nachgewiesen. Die mit der LVAD-Tragedauer auf der mikrosphärischen Titaninnenbeschichtung angesiedelte Neointima wirkte dabei als Kontaktbarriere zwischen Blut und innerer Pumpenoberfläche [10, 17]. Dies würde jedoch nur als Erklärung für die Abnahme der MES-Prävalenzen gelten, wenn man als strukturelles

Substrat solide Mikroemboli annehmen würde. Dagegen spricht wiederum die tendenziell höhere MES-Prävalenz bei dem untersuchten TCI HeartMate[®]-System. Da dieses und auch die anderen pulsatilen LVAD mit bioprothetischen Klappensystemen ausgestattet sind, ist für einen Vergleich der MES-Prävalenz auch die MES-Prävalenz von künstlichen Klappensystemen zu berücksichtigen [139]. Dabei konnten Georgiadis et al. (1997) aufzeigen, dass die MES-Prävalenz bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz am höchsten war (58%), gefolgt von Schweineklappen (43%) und Homograaftklappen (20%).

Patienten mit doppeltem Herzklappenersatz wiesen tendenziell noch höhere MES-Zahlen auf [113]. Zusätzlich wurden auch unterschiedliche MES-Prävalenzen für die verschiedenen mechanischen Herzklappen-Typen (Björk-Shiley[®], Medtronic-Hall[®] und Carpentier-Edwards[®]) gefunden. In Abhängigkeit von der Herzklappenbauweise und Klappenschlussmechanismus variierte die MES-Prävalenz zwischen 49 - 97% [140]. Dies lässt vermuten, dass als Quelle für MES nicht allein die künstlichen Oberflächen bzw. ihre Beschaffenheit von Bedeutung sind, sondern auch Strömungsprofile der Blutsäule die MES-Prävalenz beeinflussen. Diese Hypothese unterstützen wiederum vergleichbar hohe MES-Prävalenzen bei den fortentwickelten nonpulsatilen LVAD neuer Generationen, die anstelle eines Klappensystems mit kontinuierlich axialen Fluß-Rotationsblutpumpen (Impeller) arbeiten. So wurde für das MicroMed DeBakey[®]-LVAD trotz nonpulsatiler Arbeitsweise eine MES-Prävalenz bis 35% nachgewiesen [25]. Interessant war ebenfalls, dass bei diesem MicroMed DeBakey[®]-Kollektiv ähnlich wie bei Herzklappenpatienten die MES-Prävalenz durch O₂-Applikation signifikant auf 25% gesenkt werden konnte. Dies unterstützt die Hypothese, dass bei diesen kontinuierlichen axialen Fluß-LVAD ein großer Anteil der MES ebenfalls kavitationsbedingt ist. Zusätzlich wird diese Hypothese durch die extrem hohe mittlere MES-Anzahl von 81 MES/h gegenüber einer mittleren MES Anzahl von nur 2 MES/30min. bei unserem Kollektiv mit pulsatilen Novacor[®]-LVAD und 4,5 MES/30min. bei unserem TCI HeartMate[®]-Kollektiv. Nabavi et al. [122] konnten bei einem Patientenkollektiv mit Novacor[®]-LVAD die gleiche MES-Prävalenz 35,3% und die gleiche niedrige mittlere MES-Zahl von 2 MES/30min finden. In einem Subgruppenvergleich dieses Novacor[®]-Kollektivs zeigte sich für Patienten mit zusätzlicher TAH-Gabe eine signifikant niedrigere MES-Prävalenz (18,3%) als für

Patienten ohne TAH-Therapie (65,4%). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der MES-Prävalenz bei pulsatilen LVAD zu einem gewissen Anteil als Korrelat eine Thrombozytenaktivierung zugrunde liegt [141].

5.3 Prognostische Relevanz von MES

Die Detektion von MES als audiovisuelles Korrelat zirkulierender Mikroemboli wird neben LVAD-Kollektiven auch mit unterschiedlicher Prävalenz bei verschiedenen Patientenkollektiven beschrieben [109, 142-144]. Wie zuvor dargelegt, lässt sich für den konkreten klinischen Alltag jedoch schwer die klinische Relevanz ableiten.

Georgiadis et al. schrieben der MES-Detektion in einer zusammenfassenden Studie nur klinische Bedeutung für (1) die ersten postoperativen Stunden bei Carotis-Endarteriektomie, (2) bei asymptomatischer Carotis-Interna-Stenose und (3) verschiedenen Autoimmunerkrankungen zu [102]. Hier konnte nachweislich in groß angelegten Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten von MES und dem Risiko für Thrombembolien aufgezeigt werden. Studienergebnisse von Smith et al. wiesen der MES-Detektion durch signifikante Reduktion der MES-Rate bei der Carotis-Endarteriektomie eine wichtige Rolle in der Qualitätskontrolle dieses Eingriffes zu [145].

Beim Einsatz des auch in dieser Arbeit untersuchten pulsatilen LVAD-Typ Novacor N100[®] (N = 20) konnten Nabavi et al. nachweisen, dass die individuelle MES-Rate signifikant mit der Inzidenz für thrombembolische Komplikationen korrelierte ($p < 0,01$) [122]. Für das Auftreten von MES ließ sich ein relativ hoher negativer prädiktiver Wert (0,82 - 1,0) ableiten, der es ermöglichte, LVAD-Patienten und -Intervalle mit niedrigem Risiko für Thrombembolien zu identifizieren. Moazami et al. berichteten bei Patienten mit dem in unserer Arbeit als Vergleichskollektiv untersuchten LVAD TCI HeartMate[®] über eine niedrige MES-Prävalenz (26%) und auch gleichsam niedrige Inzidenz von Thrombembolien (~ 0,1%) [138].

Obwohl in unserer Studie beim Gesamtkollektiv der LVAD-Patienten ein relativ hoher Anteil an TCD-Messungen mit positivem MES-Nachweis war (Prävalenz 34,8%) und

eine Inzidenz von 0,6% für thrombembolische Ereignisse vorlag, zeigte sich keine signifikante Korrelation von MES-Prävalenz und klinischem Insult ($r = 0,37$). Auch die vergleichende Untersuchung der LVAD-Typen Novacor[®] (MES-Prävalenz 25%; Insult-Inzidenz 0,5) und TCI HeartMate[®] (MES-Prävalenz 49%; Insult-Inzidenz 0,75) zeigte keine signifikanten Korrelationen zwischen MES-Prävalenz und klinischer thrombembolischer Symptomatik ($r = 0,27$ und $r = 0,47$ [TCI HeartMate[®], Novacor[®]]). Obwohl sich das TCI HeartMate[®]-LVAD durch die weniger prokoagulatorische mikrosphärische Titanbauweise des Pumpengehäuses vom Novacor[®] N 100-LVAD unterschied, war der Anteil der MES positiven TCD-Messungen bei den TCI-Patienten tendenziell höher als bei den Novacor-Patienten. Diese unterschiedliche MES-Prävalenz erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0,10$). Es zeigte sich auch zwischen beiden LVAD-Gruppen keine signifikante Differenz ($p = 0,95$) hinsichtlich der Anzahl der Thrombembolien (Novacor[®]-Gruppe $1,3 \pm 1,9$ versus TCI HeartMate[®]-Gruppe $1,5 \pm 2,1$). Alle Patienten mit thrombembolischem Insult zeigten MES positive TCD-Messungen. Aber Patienten mit positiver MES-Detektion erlitten nicht zwingend einen zerebralen Insult.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Thoenissen et. al. [146] in ihrer Studie zur MES-Detektion bei Patienten mit nicht-pulsatilem DeBakey[®]-LVAD. Bei nahezu gleicher MES-Prävalenz mit 35,1% und einer Inzidenz von 0,24% für thrombembolische Ereignisse zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang von MES-Rate und klinischer Symptomatik ($p > 0,9$). In der gleichen Studie wurde auch zwischen zwei LVAD-Typen, dem DeBakey[®] LVAD mit und ohne CBAS-(Heparin-) Innenbeschichtung unterschieden. Der DeBakey[®] LVAD-Typus mit Heparininnenbeschichtung (CBAS) hatte zwar mit 33% eine signifikant niedrigere MES-Rate, aber es resultierte daraus keine Senkung der embolischen Ereignisse. Die MES-Prävalenz allein besitzt somit keine relevante Aussagekraft zur Risikoquantifizierung von Thrombembolien bei der supportiven Therapie mit LVAD.

In unserem LVAD-Gesamtkollektiv hingegen zeigte die Zusammenhangsprüfung von MES-Mittelwert und thrombembolischen Ereignissen eine signifikante Korrelation ($r = 0,54$; $p = 0,04$). Die separate Korrelation für die Vergleichskollektive Novacor[®] und TCI HeartMate[®] war jedoch diskrepant. Obwohl sich die MES-Mittelwerte (Novacor[®]

2,1 \pm 4,7 MES versus TCI HeartMate[®] 4,5 \pm 6,2 MES) in beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden ($p = 0,18$), zeigte sich für die Novacor[®]-Gruppe kein signifikanter ($r = 0,37$; $p = 0,31$) und für die TCI HeartMate[®]-Gruppe ein signifikanter ($r = 0,88$; $p = 0,03$) Zusammenhang von MES-Mittelwert und Thrombembolien. Eine mögliche Erklärung für dieses inhomogene Ergebnis könnte ein zugrunde liegender Schwellenwert für die MES-Prävalenz (Anteil der MES-positiven TCD-Messungen) sein. Nabavi et al. [122] nahmen für die MES-Prävalenz bei ihrem untersuchten Novacor[®]-Kollektiv einen „cut-off“ Wert von 30% an, um prädiktive Aussagen über das Risiko einer Thrombembolie treffen zu können. Dabei war der negative prädiktive Wert (0,82) konsistent höher als der positive prädiktive Wert (0,36), d.h. bei Patienten ohne MES-Nachweis wurde das Risiko für thrombembolische Komplikationen als niedrig eingeschätzt. In dem Novacor[®]-Kollektiv unserer Studie lag die MES-Prävalenz im Vergleich zum TCI HeartMate[®]-Kollektiv (25% versus 49%) unter dem beschriebenen MES-Prävalenz-Schwellenwert. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass sich im Gegensatz zur TCI HeartMate[®]-Gruppe für die Novacor[®]-Patienten kein signifikanter Zusammenhang von MES-Mittelwert und thrombembolischen Komplikationen zeigte. Ferner befand sich im TCI HeartMate[®]-Kollektiv ein Patient mit einer sehr hohen individuellen MES-Spanne (0 - 163), der den MES-Mittelwert in dieser Gruppe (4,5 \pm 6,2) erhöht hat und somit bei gleichzeitig niedrigerer Patientenzahl ($n = 6$) die Korrelationsanalyse positiv beeinflusst haben könnte.

In unseren LVAD-Vergleichskollektiven zeigte sich eine intra- und interindividuelle Variabilität der MES-Raten. Vereinzelt TCD-Untersuchungen zur MES-Detektion geben nur eine auf den Moment bezogene Information wieder, die im Kontext der Risikoidentifizierung von Thrombembolien nicht ausreichend ist. Um mittels MES-Detektion verlässliche Aussagen zur Risikoeinschätzung eines Patienten für thrombembolische Komplikationen treffen zu können, ist nach unserem MES-Verlaufsprofil ein repetitives TCD-Monitoring über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen erforderlich (Aufreten von $> \frac{3}{4}$ aller detektierten MES). Hierbei ist nicht nur die Häufigkeit von MES positiven Messungen, sondern auch die mittlere Anzahl der MES pro Messung entscheidend [72].

Aus den bisherigen Erkenntnissen der wissenschaftlichen Studien ist die prognostischen Relevanz MES bei LVAD-Patienten wahrscheinlich begrenzt und abhängig vom LVAD-Typ. Nur im Kontext von simultanter Messung der prokoagulatorischen Aktivität, der Erfassung des Antikoagulationsregimes und der subtilen Überwachung klinisch adverser Ereignisse sind MES als einer von vielen Parametern heranzuziehen [129, 147].

5.4 MES und effektive Antikoagulation

Unter dem konventionellen Antikoagulations-Management (s. Kapitel 3.2) waren in unserer Studie die LVAD-Patienten des Gesamtkollektivs nur 35% der LVAD-Tage effektiv antikoaguliert. Beim Vergleich der LVAD-Subgruppen zeigte die TCI HeartMate[®]-Gruppe einen signifikant niedrigeren Anteil (12% versus 50%) an effektiv antikoagulierten Tagen als die Novacor[®]-Gruppe ($p = 0,01$). Zudem wurde im TCI HeartMate[®]-Kollektiv eine höhere MES-Prävalenz und höhere mittlere MES-Anzahl als im Novacor-Kollektiv registriert (49% versus 25% bzw. $2,1 \pm 4,7$ versus $4,5 \pm 6,2$ MES). Die Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen waren aber nicht statistisch signifikant. Für beide LVAD-Kollektive zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang von effektiv antikoagulierten Tagen und MES-Prävalenz (TCI HeartMate[®] $p > 0,999$; Novacor[®] $p = 0,39$) bzw. MES-Mittelwert (TCI HeartMate[®] $p = 0,97$; Novacor[®] $p = 0,39$). Ebenso fand sich keine signifikante Korrelation von effektiv antikoagulierten Tagen und thrombembolischen Ereignissen (TCI HeartMate[®] $r = -0,15$; $p = 0,80$ und Novacor[®] $r = -0,06$; $p = 0,88$).

Nabavi et al. [122] registrierten bei einem Patientenkollektiv von ausschließlich Novacor[®]-Trägern ($n = 20$) an 84,7% der LVAD-Tage eine effektive Antikoagulation. Obwohl der Anteil an effektiver Antikoagulation deutlich höher war als bei unserem untersuchten Kollektiv (35%), wurde auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen effektiver Antikoagulation und dem Auftreten von Thrombembolien gefunden ($p = 0,80$). Hierbei fand sich eine signifikant reduzierende Wirkung der TAH-Gabe auf die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse. In unserem LVAD-Kollektiv war der

Einfluß der TAH nicht separat prüfbar, da bis auf einen marcumarisierten Patienten alle Patienten während unterschiedlicher Zeiträume mit TAH therapiert wurden.

Toenissen et al. [146] konnten auch bei einem Patientenkollektiv ($n = 23$) mit dem neueren kontinuierlichen axialen Fluß MircoMed DeBakey[®]-LVAD in 87% der Fälle MES nachweisen. Obwohl die Patienten 78% der LVAD-Tage effektiv antikoaguliert waren, fand sich eine MES-Prävalenz von 35,1%. Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen MES-Anzahl und Effektivität der Antikoagulation ($p > 0,9$). Auch die zusätzliche Gabe von den TAH Aspirin oder kombiniert Aspirin und Dipyridamol zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zur MES-Rate ($p > 0,9$ respektive $p > 0,4$). Es bestand auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Effektivität der Antikoagulation und dem Auftreten von Thrombembolien ($p = 0,7$). Ebenso fand sich keine Korrelation zwischen MES Prävalenz ($p > 0,5$) bzw. MES-Anzahl ($p > 0,1$) und thrombembolischen Ereignissen.

Obwohl in unserer Studie das TCI HeartMate[®]-Kollektiv statistisch signifikant weniger effektiv antikoaguliert war als das Novacor[®]-Vergleichskollektiv, fand sich nur eine tendenziell höhere MES-Prävalenz. Die fehlende statistische Signifikanz hierfür könnte, bei gleichzeitig schlechterer Antikoagulation, in der besonderen Pumpengehäusebauweise mit Titanmikrosphärentextur des TCI HeartMate[®]-LVAD begründet liegen, die mutmaßlich zu einer geringeren Aktivierung des hämostatischen Systems beiträgt.

Obwohl bei HeartMate[®]-Systemen aufgrund der sich bildenden Neointimaschicht von einer verbesserten Biokompatibilität ausgegangen wird, wurde auch bei diesen Systemen eine gesteigerte Thrombinbildung, Thrombozytenaktivierung und Fibrinolyse gefunden [18, 148]. Solche Veränderungen des hämostatischen Systems wurden insbesondere auch nach Implantation eines pulsatilen Novacor[®]-LVAD und Implantation des neueren kontinuierlichen axialen Fluß MircoMed DeBakey[®]-LVAD gemessen [149, 150]. Dass die weiterentwickelten nonpulsatilen LVAD mit kontinuierlichem axialen Fluß wie das MircoMed DeBakey-LVAD noch signifikant höhere Aktivierung der Thrombozyten aufweisen, wird durch die Plättchen-schädigende Wirkung der Rotationsblutpumpe (Impeller) erklärt [151].

Durch diese kontakt-getriggerte Aktivierung der plasmatischen Gerinnung lässt sich für LVAD-Systeme ein erhöhtes thromboembolisches Risiko annehmen. Wilhelm et al. [120] untersuchten die Hypothese, dass hämostatische Veränderungen mit MES und die MES wiederum mit Thrombembolien bei LVAD-Patienten assoziiert sind. In ihrer Studie an 27 LVAD-Patienten (12 Novacor- und 15 Thoratec-Systeme) wurde die Thrombin Bildung, Fibrinolyse und Thrombozytenaktivierung in Korrelation zur MES-Detektion mittels TCD gemessen. Bei einer MES-Prävalenz von 58% fanden die Autoren trotz aggressiver antikoagulativer Therapie einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter hämostatischer Aktivität und erhöhten MES-Raten (MES/min). Dies ist eine Beobachtung, die für den thrombotischen Ursprung von MES spricht. Die Arbeitsgruppe fand hingegen auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen MES-Rate und Thrombembolien bei ihrem LVAD-Kollektiv.

Gegen die Annahme hämostatisch-assoziiertes MES sprechen die von Thoenissen et al. bei einem Patientenkollektiv (n = 23) mit MircoMed DeBakey[®]-LVAD erfassten Ergebnisse. Ähnlich wie bei Patientenkollektiven mit mechanischem Herzklappenersatz konnte bei dem MircoMed DeBakey[®]-LVAD-Kollektiv unter oronasaler Sauerstoff-Applikation (6L/min) eine signifikante Reduktion der MES-Prävalenz (25% versus 34%; p = 0,01) und MES-Anzahl (46,5 versus 104; p < 0,01) nachgewiesen werden [25]. Während MES bei Patienten mit mechanischen Herzklappen als Kavitation induzierte gasförmige Mikroemboli identifiziert worden sind [96, 97], arbeitet das DeBakey[®]-LVAD mit kontinuierlichem axialen Fluß ohne künstlichen Klappenmechanismus. Aufgrund der MES-Reduktion unter Sauerstoff-Inhalation ist auch hier ein hoher Anteil gasförmiger Mikroemboli anzunehmen, die vermutlich durch flussbedingte Kavitationsphänomene an dem Impeller entstehen. Diese Beobachtungen sind zu den beschriebenen prothrombinen Aktivierungseigenschaften der pulsatilen und non-pulsatilen LVAD kontrovers [120, 149]. Für eine solide Partikelstruktur von MES spricht die nachgewiesene Aktivierung des hämostatischen Systems und die hierzu korrelierende hohe MES-Prävalenz. Hingegen für eine gasförmige Struktur der MES spricht die fehlende Korrelation von effektiver Antikoagulation und MES-Prävalenz sowie deren signifikante Reduktion durch Sauerstoffinhalation. Vor diesem Hintergrund sind MES bei LVAD-Patienten wahrscheinlich als Mischbild sowohl solider als auch gasförmiger Mikroemboli aufzufassen. Für eine bessere klinisch-prognostische Nutzung

wäre eine strukturelle Differenzierung sehr hilfreich, was in dem nachfolgenden Abschnitt 5.5 diskutiert wird.

5.5 Morphologische Differenzierung von MES

Die Differenzierung zwischen gasförmigen und soliden Emboli ist von entscheidender Bedeutung für die Einordnung der prognostischen Relevanz von MES. Während solide Mikroemboli als strukturelles Korrelat klinisch relevanter zerebraler Thrombembolien angesehen werden, nimmt man für gasförmige Mikroemboli in hoher Zahl eine beeinträchtigende Wirkung auf die neurokognitive Funktion an [24, 44, 147]. Neben den voreingestellten TCD-Systemparametern determinieren vor allem Größe und strukturelle Zusammensetzung des Mikroemboli die akustikophysikalische Signalmorphologie des detektierten MES. Eine Diskriminierung des Mikroembolus anhand akustikophysikalischer Eigenschaften des abgeleiteten MES würde eine zusätzliche qualitative MES-Analyse ermöglichen und das diagnostische Potential der MES-Detektion erweitern [24, 152]. Vor diesem Hintergrund analysierten wir die bei unserem LVAD-Kollektiv detektierten MES anhand der folgenden akustikophysikalischen Parameter: 1) relativer Intensitätsanstieg = MEP [dB], 2) Embolus-Dauer [ms], 3) v_{mean} [m/s] und 4) SVL [cm].

Es zeigten sich dabei signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten LVAD-Systemen TCI HeartMate[®] und Novacor[®]. In der TCI HeartMate[®]-Gruppe fand sich für die registrierten MES im Mittel eine doppelt so hohe MEP als in der Novacor[®]-Gruppe (20,1 versus 9,5 dB; $p < 0,0001$). Die MES wiesen in der TCI HeartMate[®]-Gruppe eine höhere mittlere Geschwindigkeit (49,5 versus, 44,8 cm/s; $p = 0,025$) und eine längere mittlere Zeitdauer (0,031 versus 0,022 s; $p < 0,0001$) auf. Dementsprechend resultierte daraus für die MES der TCI HeartMate[®]-Gruppe auch eine hoch signifikant längere SVL gegenüber der Novacor[®]-Gruppe (1,19 versus 0,85 cm; $p < 0,0001$). Die signifikanten Unterschiede zwischen beiden LVAD-Systemen lassen sich mit Hilfe der von Smith et al. [153] durchgeführten Spezifitäts- und Sensitivitäts-Analysen der berechneten akustikophysikalischen Parameter interpretieren. Anhand der MES von 100 definierten gasförmigen und 215 soliden Mikroemboli zeigten auch Smith et al. [153]

für solide Mikroemboli eine signifikant niedrigere v_{mean} von 72 cm/s als für gasförmige Mikroemboli mit einer v_{mean} von 110 cm/s ($p < 0.001$). Ebenso wiesen solide Mikroemboli eine signifikant niedrigere Embolusdauer auf als gasförmige auf (14,3 versus 48,7 s; $p < 0,001$). Ferner fand sich für solide Mikroemboli eine signifikant geringerer Intensitätsanstieg (MEP) als für gasförmige (19,9 versus 36,8 dB; $p < 0,001$). Hieraus berechnete sich für solide Mikroemboli auch eine signifikant kürzere SVL als für gasförmige Mikroemboli (0,41 versus 2,0 cm, $p < 0,001$). Mit der Kenntnis der akustikophysikalischen Unterschiede von definierten gasförmigen und soliden Mikroemboli ist in dem Novacor[®]-Kollektiv unserer Studie ein größerer Anteil an soliden Mikroemboli anzunehmen als TCI HeartMate[®]-Kollektiv.

Um anteilig zwischen solider (SVL $\leq 1,12$ cm) und gasförmiger (SVL $> 1,12$ cm) Mikroemboli-Struktur diskriminieren zu können, nutzen wir den von Smith et. al in der „time domain“-Analyse definierten optimalen SVL-Schwellenwert von 1,12 cm (Sensitivität 90%, Spezifität 96%). In unserer Studie zeigte die signalmorphologische Differenzierung nach SVL-Schwellenwert 1,12 cm eine signifikant unterschiedliche prozentuale Verteilung der detektierten MES für die beiden LVAD-Gruppen TCI HeartMate[®] und Novacor[®]. In der Novacor[®]-Gruppe betrug der Anteil der MES mit einer SVL $\leq 1,12$ cm (solide Mikroemboli) 81,2 % und war damit signifikant höher als der Anteil (64,9%) in der TCI HeartMate[®]-Gruppe (χ^2 -Test; p-Wert < 0.0001). Die SVL-Methode in der „time domain“ bestätigte somit die bereits in der deskriptiven Analyse gefundenen akustikophysikalischen Unterschiede zwischen den beiden LVAD-Gruppen. Die Analyse zeigte, dass in beiden LVAD-Kollektiven sowohl solide als auch gasförmige Mikroemboli unterschiedlicher Proportion detektiert wurden. Dabei war der Anteil an gasförmigen Mikroemboli (35,1% versus 18,8%) bei einer höheren MES-Prävalenz (49% versus 25%) in der TCI HeartMate[®]-Gruppe signifikant höher als in der Novacor[®]-Gruppe.

Thoenissen et al. [25] führten eine ähnliche akustikophysikalische Untersuchung von 1000 MES durch, die bei 9 DeBakey[®]-LVAD-Patienten detektiert wurden. Hierbei untersuchten die Autoren die akustikophysikalischen Charakteristika von 500 MES mit O₂- und von 500 MES ohne O₂-Applikation. Trotz Reduktion der MES-Anzahl (46,5 versus 104; $p < 0,01$) und MES-Prävalenz (25% versus 34%; $p = 0,01$) unter O₂-

Applikation, welches für einen Anteil von gasförmigen MES spricht, fand sich kein signifikanter Unterschied der SVL zwischen den MES Gruppen mit und ohne O₂ (1,04 ±0,43 cm versus 1,05 ±0,41 cm; p > 0,1). Ebenso wurde beim akustikophysikalischen Vergleich der MES der DeBakey[®]-LVAD-Subtypen mit und ohne Heparinbeschichtung kein signifikanter Unterschied der SVL gefunden (1,1 ±0,42 cm versus 1,01 ±0,44 cm; p > 0,2). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die O₂-Applikation zwar die MES-Anzahl und -Prävalenz signifikant reduziert, aber an den akustikophysikalischen Grundeigenschaften des Mikroembolus keine Veränderung zu erwarten ist. Gleiches würde somit für den Einfluß der Heparinbeschichtung gelten. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse ist für die Mikroemboli bei dem kontinuierlichen axialen Fluß DeBakey[®]-LVAD eher eine gasförmige Konsistenz anzunehmen. Die vergleichenden Untersuchungen bei unseren pulsatilen LVAD-Gruppen zeigten hingegen in der TCI HeartMate[®]-Gruppe eine hoch signifikant längere SVL gegenüber der Novacor[®]-Gruppe (1,19 versus 0,85 cm; p < 0,0001). Diese unterschiedlichen akustikophysikalischen Grundeigenschaften der MES lassen zumindest anteilig auf signifikante Unterschiede der zugrunde liegenden Mikroemboli-Struktur in den LVAD-Kollektiven schließen.

Neben der SVL-Methode zur signalmorphologischen Analyse der detektierten MES nutzten wir in unserer Studie den prä-FFT-Signal-Modus für weitere akustikophysikalische Differenzierungen. Grundlage war hierbei die von Smith et al. [23] beschriebene MES-Typisierung nach Frequenzmodulationen (Nm, Gc, Rc) im prä-FFT-Modus („time domain“). In den verglichenen LVAD-Gruppen TCI HeartMate[®] und Novacor[®] unserer Studie unterschied sich die MES-Verteilung nach den Frequenzmodulationstypen signifikant (χ^2 Test: p-Wert < 0,0001). In der Novacor[®]-Gruppe zeigte sich mit 85,1% ein signifikant höherer Anteil an MES der Signalmorphologie Nm (solide Mikroemboli) als in der TCI HeartMate[®]-Gruppe mit 68,5%. Hingegen fand sich in der TCI HeartMate[®]-Gruppe in Übereinstimmung mit der SVL-Differenzierungsmethode ein signifikant höherer Anteil an MES der Signalmorphologie Rc (gasförmige Mikroemboli) als in dem Novacor[®]-Kollektiv (11,2% versus 2,1%). In dieser Zweikanal-TCD-Analyse unseres MES-Pools fiel auf, dass für 34,9% der detektierten MES in den beiden Kanälen eine Inkongruenz des MES-Typs (Frequenzmodulation) vorlag. Dabei war der Anteil der inkongruenten

Frequenzmodulationen beim Novacor[®]-Kollektiv (24,6%) deutlich geringer als beim TCI HeartMate[®]-Kollektiv (36,8%). Bei der Zweikanal-TCD wurden solche Diskrepanzen vor allem hinsichtlich der Geschwindigkeit und Dauer des Mikroembolus zwischen den beschallten Kanälen beobachtet. Als grundlegende Erklärung für solche Beobachtungen führten Smith et al. [154] die Gefäßgeometrie der MCA im Verhältnis zu den beiden Schallvolumina der Ableitungskanäle an. Häufig wird die größte Krümmung des beschallten Gefäßes durch das oberflächliche Schallvolumen erfasst. Insbesondere, wenn die MCA < 45mm Tiefe beschallt wird, würde dies kürzere Embolusdauern erklären. Der Hauptgrund für die Geschwindigkeitsdiskrepanz wurde in dem Beschallungswinkel der MCA gesehen. Einflüsse auf die Frequenzmodulation wurden bisher jedoch nicht beschrieben. Die Gründe der von uns beobachteten Inkongruenzen in den Ableitungskanälen bleiben unklar. Einerseits können diese ableitungsbedingt in Erscheinung treten oder andererseits liegt als Mikroemboli eine eher instabile, mutmaßlich gasförmige Struktur zugrunde, die auf dem Weg zwischen beiden Messvolumina veränderte akustikophysikalischen Eigenschaften aufweist.

Um diese akustikophysikalischen Diskrepanzen auszuschließen, wurden bei unserem LVAD-Kollektiv nur die MES typisiert, die in beiden Ableitungskanälen kongruente Frequenzmodulationen zeigten. 74,6% (290/389 MES) dieser in beiden Kanälen kongruenten MES zeigten keine Frequenzmodulation (Nm) ihres sinusförmigen prä-FFT-Signals. Bezogen auf alle 598 detektierten MES ist für das Gesamtkollektiv eine Prävalenz von 48,5% für solide MES-Struktur (Nm) anzunehmen. In unserer Studie konnten wir hinsichtlich der MES-Differenzierung in solide und gasförmige Mikroemboli für die verwendeten akustikophysikalischen Differenzierungsmethoden SVL und prä-FFT-Frequenzmodulationstypen nach Smith [23, 98] eine hohe Konkordanz finden. Es zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Signalmodulationstypen Nm, Gc und Rc beim Vergleich der Gruppen $SVL \leq 1,12$ cm und $SVL > 1,12$ cm (χ^2 Test: p-Wert < 0,0001). MES mit einer $SVL \leq 1,12$ cm zeigten mit 86,1% einen signifikant höheren Anteil des Frequenzmodulationstyps Nm (solide Mikroemboli). 65,2% (254/389) der akustikophysikalisch untersuchten MES erfüllten beide Differenzierungskriterien (Nm und $SVL \leq 1,12$ cm) für solide Mikroemboli. Hieraus folgt unter Berücksichtigung beider signalmorphologischer Differenzierungsmethoden eine MES-Prävalenz für solide Mikroemboli von 42,3%.

Nach den angewandten Differenzierungskriterien wiesen beide untersuchten LVAD-Systeme sowohl solide als auch gasförmige Mikroemboli unterschiedlicher Proportionen auf. Beim Vergleich beider Systeme war der Anteil mutmaßlich solider Mikroemboli in der Novacor[®]-Gruppe signifikant höher als in der TCI HeartMate[®]-Gruppe (62,8% versus 41,7%). Der somit höhere Anteil an gasförmigen Mikroemboli in der TCI HeartMate[®]-Gruppe erklärt möglicherweise, trotz höherer MES-Prävalenz als in der Novacor[®]-Gruppe (49% versus 25%), die nicht signifikante Korrelation zu den registrierten thrombembolischen Ereignissen. Jedoch zeigte sich in anschließenden Zusammenhangsprüfungen der MES-Prävalenz vom Typ Nm bzw. Typ Nm und SVL $\leq 1,12$ cm für beide LVAD-Gruppen ebenfalls keine signifikante Korrelation zu den verzeichneten Insulten. Hingegen fand sich für die TCI HeartMate[®]-Gruppe eine signifikant positive Korrelation von MES-Prävalenz (Typ Nm) und MES-Prävalenz (Nm und SVL $\leq 1,12$ cm) mit dem Anteil effektiv antikoagulierter Tage ($r = 0,7$ für MES vom Typ Nm respektive $r = 0,5$ für MES vom Typ Nm und SVL $\leq 1,12$ cm). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass bei nicht effektiver Antikoagulation die MES-Prävalenz mutmaßlich solider Mikroemboli höher war.

Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse lässt sich die Hypothese formulieren, dass die mutmaßliche strukturelle Zusammensetzung der MES bei pulsatilem LVAD-Trägern mit der Situation von Patienten mit künstlichem Herzklappenersatz vergleichbar ist. Wie bei den Herzklappenpatienten ist von einem Anteil solider und gasförmiger Mikroemboli auszugehen, auf den bisher nur anhand indirekter Nachweise geschlossen werden kann. Pulsatile LVAD-Systeme sind mit bioprothetischen Klappen ausgestattet, die über die Bildung von Kavitationsbläschen den gasförmigen Partikelanteil ausmachen könnten [96, 142]. Andererseits wurden prokoagulatorische Interaktionen zwischen Klappen und dem umfließenden Blut sowie Kalzifikationen bzw. Denaturationen der biologischen Klappen beschrieben, die als Korrelat für solide Mikroemboli beitragen könnten [129]. Es lässt sich jedoch mutmaßen, dass der Hauptanteil an soliden Mikroemboli durch Thrombusformationen in den Schlauchsystemen und Pumpenkammern entstehen [16, 155, 156].

5.6 Limitierungen der Studie

Trotz des prospektiven, vergleichenden Studiendesigns mit LVAD-Langzeitverlauf weist die durchgeführte Studie einige Schwachpunkte auf. Da der LVAD-Typ nach chirurgischer Maßgabe implantiert wurde, war kein randomisiertes kontrolliertes Studienprotokoll realisierbar. Aufgrund der früheren klinischen Einführung des Novacor[®]-LVAD und der dementsprechend größeren Expertise mit diesem System wurden während des Beobachtungszeitraums mehr Herzinsuffizienzpatienten mit Novacor[®]-Systemen versorgt. Hieraus resultierte die ungleiche Gruppengröße mit 9 Novacor[®]- und 6 TCI HeartMate[®]-Patienten. Somit umfasst diese Studie insgesamt ein relativ kleines Gesamtkollektiv, welches aber insbesondere bei den erforderlichen Wiederholungsmessungen im erwarteten Rahmen einer Single-Center-Studie ist. Auch ist nicht auszuschließen, dass im Studienverlauf Verbesserungen im operativen und periprozeduralen Management erzielt wurden, die Einfluss auf die Endpunktrate hatten, ohne dass diese standardisiert erfasst wurden.

Die durchgeführte Antikoagulation wurde routinemäßig durch die Globaltests der Gerinnung kontrolliert. Spezifische subtilere Parameter der Hämostaseologie waren nicht standardisierter Bestandteil des Studienprotokolls und fanden nur im Rahmen der HIT-Diagnostik Anwendung. Darüberhinaus wurden zerebrale Bildgebungen nicht standardmäßig in regelmäßigen Intervallen durchgeführt, sondern nur bei klinischen Hinweisen auf ein Insultereignis. Klinisch stumme Ereignisse oder solche mit nur sehr leichter oder unspezifischer Symptomatik wurden dadurch möglicherweise nicht erfasst und damit die Gesamtrate an Insultereignissen unterschätzt.

Schließlich wurden die MES-Monitorings nur für 30 Minuten an einem Tag pro Woche durchgeführt und daraus die individuelle MES-Aktivität berechnet. Es ist möglich, dass bei kontinuierlichem MES-Monitoring andere Zahlen mit repräsentativerer Aussage zur Thrombembolieeigung entstanden wären. Letzteres erscheint jedoch aus verschiedenen Aspekten heraus wie z.B. die begrenzte Patientencompliance und zeitintensive Personalbindung zur Kontrolle bzw. Nachjustieren der TCD-Sondenposition als unrealistisch.

Limitiert ist die prognostische Aussagekraft zur strukturellen Zusammensetzung der detektierten MES dadurch, dass nur indirekte Differenzierungsmöglichkeiten durch akustikophysikalische Analysen zur Verfügung standen.

5.7 Ausblick und Implikationen für künftige Studien

Das TCD-Monitoring kann als etablierte, nicht-invasive Methode zum Nachweis zerebral zirkulierender Mikroemboli angesehen werden, die dopplersonographisch als MES dargestellt werden [86, 144, 157, 158]. Wie auch in anderen Arbeitsgruppen konnten wir für die untersuchten pulsatilen LVAD Novacor[®] und TCI HeartMate[®] eine relativ hohe MES-Prävalenz finden. Da in unserer Studie keine statistisch signifikante Korrelation der MES-Prävalenz mit der Anzahl von thrombembolischen Insulten und mit der effektiven Antikoagulation gefunden wurde, bleibt das Phänomen der MES hinsichtlich ihrer klinischen und prognostischen Bedeutung weiterhin ungeklärt.

Berücksichtigt man die Pathogenese des thrombembolischen Insultes, so wären solide Mikroemboli als Folge der Aktivierung des hämostatischen Systems risikorelevanter als gasförmige einzustufen. Jedoch konnte bisher in den meisten LVAD-Studien trotz nachgewiesener Aktivierung des hämostatischen Systems kein signifikanter Zusammenhang zwischen effektiver Antikoagulation und dem Auftreten MES gefunden werden [120, 122, 146, 149]. Die Globaltests der Gerinnung (PTT, INR, TZ) zeigen eine effektive Antikoagulation der bisher variierenden Antikoagulationsschemata an, scheinen aber nicht subtil genug, um effektiv dem Thrombembolierisiko entgegen zu steuern [60]. Der exakte Mechanismus, der zur Entwicklung und Formation eines Thrombus in der LVAD-Pumpe führt, bleibt unklar. Es wäre in weiteren Studien zu klären, ob sich ein Thrombus bereits in der hypodynamen Herzkammer bildet und dann in das Pumpensystem migriert oder erst in der Pumpe durch Kontaktaktivierung entsteht [155]. Ferner stellt sich die Frage, ob die durch die pulsatile Pumpenmechanik bzw. axiale Impellerrotation bei kontinuierlichen Fluß-LVADs verursachten Thrombozytenschädigungen für die Thrombusformation im Vordergrund stehen [121, 149, 151]. Diese Fragen und die genauen intrinsischen Mechanismen der Gerinnungskaskade sollten für das Verständnis der Ätiopathogenese der

Thrombembolieformation bei den LVAD-Patienten in weiteren hämostaseologischen Studien untersucht werden. Speziell bei LVAD-Studien wäre die Beurteilung von eventuell bereits präoperativ auftretenden MES und deren Korrelation zu hämostatischen und hämorheologischen Parametern wichtig, um so möglicherweise die Formierung eines Pumpenthrombus bzw. das Risiko von thrombembolischen Ereignissen besser einschätzen zu können [63].

Diskrepanz bleibt auch die Studienlage zu Optimierungen der Innenbeschichtungen verschiedener LVAD. Während Moazami et al. [138] für das TCI HeartMate®-LVAD mit der mikrosphärischen Titanoberfläche eine niedrigere MES-Prävalenz (26%) fand, war diese bei unserem Kollektiv höher als bei dem alternativen pulsatilen Novacor-LVAD (49% versus 25%). Von Segesser et al. [159] zeigte bei heparinbeschichteten Systemen ohne sonstige Antikoagulation eine signifikant geringere Thrombusformation als in der Vergleichsgruppe ohne Heparinbeschichtung, aber mit effektiver Antikoagulation. Hingegen konnten Thoennissen et al. [146] beim Vergleich des fortentwickelten DeBakey-LVAD-Typ mit und ohne Heparininnenbeschichtung zeigen, dass durch die Heparininnenbeschichtung allein keine Veränderung der MES- und Thrombembolie-Rate registriert wurde. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, welchen Anteil Änderungen und Optimierungen des LVAD-Materials bzw. -Beschichtungen zur Reduktion der thrombembolischen Komplikationsrate betragen können.

Zur Überprüfung technischer Weiterentwicklungen der LVAD sollte auch die Technik des TCD-Monitorings eingesetzt werden. Jedoch muß das derzeitig praktizierte zeit- und personalintensive TCD-Monitoring optimiert werden, um die MES-Detektion fest in die klinische Routine integrieren zu können. Z. Zt. erfordert das TCD-Monitoring neben der eigentlichen Ableitzeit etwa noch einmal die gleiche Zeit für die Auswertung der registrierten Daten. Beide Schritte erfordern die Präsenz eines in dieser Technik erfahrenen Untersuchers, der noch immer den Goldstandard bei der Identifizierung von MES darstellt. Durch Reduktion der Personalbindung könnte die Methode noch breiter diagnostisch eingesetzt werden. Vorrangiges Ziel für die Zukunft ist die Entwicklung einer vollautomatisierten Methode der MES-Detektion [160, 161].

Mit der Entwicklung spezieller Softwarealgorithmen und Einführung der Mehrkanal-Technik wurden wesentliche technische Fortschritte in der MES-Detektion und Artefaktdiskriminierung erzielt. Aktuell ist aber keines der verfügbaren Geräte mit automatischer Embolusdetektion in der Lage, zuverlässig einerseits MES und Artefaktsignale vom Hintergrundspektrum und andererseits MES von Artefaktsignalen zu differenzieren. Die Geräte können allenfalls halbautomatisch eine Vorauswahl emboliverdächtiger Ereignisse treffen, die dann noch zeitaufwendig vom Untersucher verifiziert werden muß.

Zukünftig sind somit Studien erforderlich, die den Einsatz von innovativen Geräten mit verbesserter Software zur vollautomatisierten MES-Identifikation und Artefaktdiskriminierung überprüfen [68, 70, 89, 162, 163]. Wesentliches Ziel sollte dabei sein, dass die entwickelte Software die bisher von dem Untersucher durchgeführte zeitintensive Offline-Analyse der MES-Daten übernimmt. Die Entwicklung einer validierten, standardisierten Methode zur automatisierten MES-Detektion würde dann dazu beitragen, dass die MES-Detektion über spezialisierte neurologische Zentren hinaus eine breitere diagnostische Anwendung findet.

Die zweite wesentliche Voraussetzung für ein vollautomatisiertes TCD-Monitoring ist die Verbesserung der TCD-Sonden Fixierungssysteme. Durch computergesteuerte Sonden, die zum TCD-Monitoring sowohl das optimale temporale Knochenfenster aufsuchen als auch bei Positionswechsel die Sondenposition nachjustieren, sollte zukünftig die diagnostische Sicherheit der MES-Detektion verbessert werden. Dies würde verwertbare längere Monitoringintervalle, evtl. sogar kontinuierliche TCD-Ableitungen ermöglichen, die dann den gleichen diagnostischen Stellenwert wie Langzeit-EKG- und Langzeit-Blutdruck-Messungen in der klinischen Routine erreichen könnten.

Die Beurteilung der klinisch-prognostischen Relevanz der zugrundeliegenden zirkulierenden Mikroemboli ist insbesondere auch dadurch limitiert, dass die Methode der TCD nur eine indirekte Differenzierungsmöglichkeit zwischen soliden und gasförmigen Mikroemboli zulässt [25, 152, 162]. Aufgrund der bei unserem LVAD-Kollektiv durchgeführten akustikophysikalischen Analysen liegen den bei pulsatilen LVAD-Trägern detektierten MES mutmaßlich sowohl solide als auch gasförmige

Mikroemboli zugrunde. Dabei erscheint der Anteil der soliden Mikroemboli bei den Novacor[®]-Trägern signifikant höher als TCI HeartMate[®]-Trägern. In zukünftigen Studien sollte das Thema der direkten strukturellen Differenzierung in solide und gasförmige Mikroemboli aufgegriffen werden. Hierbei könnten weitere Differenzierungsstudien auf Grundlage der vielversprechenden automatischen Multifrequenz-TCD-Methode auch bei LVAD-Patienten erfolgen. So konnte mit der neueren Generation an TCD-Systemen (z.B. Embo-Dop, DWL Elektronische Systeme GmbH, Singen, Germany) durch die simultane Anwendung der Beschallungsfrequenzen 2,0 und 2,5 MHz in vivo eine hohe Spezifität von 96%, aber nur eine Sensitivität von 50% für die Detektion von soliden Mikroemboli erreicht werden [24, 164]. Insbesondere die niedrige Sensitivität der Multifrequenz-Methode ist für die zuverlässige prognostische Einordnung der MES nicht ausreichend. Für den Bereich des Mehrkanal-Multifrequenz-TCD-Monitorings ergeben sich somit weitere Forschungsansätze.

Dritte Voraussetzung für eine vollautomatisierte MES-Detektion ist eine eindeutige Diskriminierung von soliden und gasförmigen Mikroemboli, um deren neurologischen Stellenwert differenzierter beurteilen zu können. Hierbei sollte die neurologische Relevanz von soliden Mikroemboli dann in Korrelation mit standardisierten Antikoagulationsregimen und die neurologische Relevanz gasförmiger Mikroemboli mit gezielten und sensitiven neuropsychologischen Untersuchungen geprüft werden [24, 147, 165].

Als vielversprechend erwies sich die rasante Weiterentwicklung der LVAD-Pumpensysteme, die nach dem etablierten Einsatz der pulsatilen LVAD der 1. Generation wie die in unserer Studie untersuchten Novacor N 100[®]- und TCI HeartMate[®]-Systeme weitgehend durch die Axialpumpen der 2. Generation wie MicroMed DeBakey[®]- und Thoratec HeartMate II[®]-Pumpen ersetzt wurden. Diese LVAD sind relativ klein und leicht, arbeiteten klappenfrei mit kontinuierlichem Blutfluss und sind dadurch über Jahre der klinischen Anwendung mechanisch stabil [10, 166]. Dieses ermöglicht bei zunehmender Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan deren prolongierten Einsatz bis zur HTX („bridge to transplantation“) [167] oder als

entgeltliches isoliertes therapeutisches Verfahren, wenn diese Therapie aufgrund von Begleitfaktoren nicht mehr in Frage kommt („destination therapy“) [6, 168].

Mit dem technischen Fortschritt ist auch ein Rückgang der Inzidenz für neurologische Störungen verzeichnet worden. So wurden in der REMATCH-Studie für die pulsatilen LVAD der ersten Generation noch schwere neurologische Störungen mit einer Inzidenz von 0,39 pro Patientenjahr beschrieben, während Folgestudien beim Einsatz von Axialpumpen (2. Generation) nur noch 0,18 Schlaganfälle pro Patientenjahr registrierten [44, 130, 169]. Es wurden aber weiterhin hohe MES-Prävalenzen bei diesen Axialpumpen detektiert, deren langfristige klinische Wirkung auf das zentrale Nervensystem auch bei Annahme einer vorwiegend gasförmigen Konsistenz weiter erforscht werden sollte [170]. In der weiteren Forschung sollte die Technik des TCD-Monitorings eingesetzt werden, um zur neuroprotektiven Weiterentwicklung der LVAD-Systeme beizutragen.

6. Literaturverzeichnis

1. Hunt, S.A., et al., *2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(15): p. e1-e90.
2. Ho, K.K., et al., *Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects*. Circulation, 1993. **88**(1): p. 107-15.
3. Ott, G.Y., et al., *Heart transplantation in patients with previous cardiac operations. Excellent clinical results*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **107**(1): p. 203-9.
4. Copeland, J.G., *Advanced medical therapy does not render heart transplantation obsolete for ambulatory end-stage heart failure patients: a debate*. J Heart Lung Transplant, 2001. **20**(7): p. 725-8.
5. Joyce, D.L., et al., *Disparities in access to left ventricular assist device therapy*. J Surg Res, 2009. **152**(1): p. 111-7.
6. Milano, C.A., et al., *Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure*. N C Med J, 2006. **67**(2): p. 110-5.
7. Aufiero, T.X., et al., *Alternatives to human heart replacement*. Curr Opin Cardiol, 1995. **10**(2): p. 218-22.
8. Bregman, D., et al., *Intraoperative unidirectional intra-aortic balloon pumping in the management of left ventricular power failure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **70**(6): p. 1010-23.
9. Tjan, T.D., et al., *Evolving short-term and long-term mechanical assist for cardiac-failure -- a decade of experience in Munster*. Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **47 Suppl 2**: p. 294-7.
10. Maher, T.R., et al., *HeartMate left ventricular assist devices: a multigeneration of implanted blood pumps*. Artif Organs, 2001. **25**(5): p. 422-6.
11. Vetter, H.O., et al., *Experience with the Novacor left ventricular assist system as a bridge to cardiac transplantation, including the new wearable system*, in J Thorac Cardiovasc Surg. 1995. p. 74-80.
12. Meyer, A.L. and M. Struber, *[Left ventricular assist devices in chronic therapy of heart failure. Indication, results, risks]*. Herz, 2009. **34**(2): p. 148-53.
13. Roell, W., et al., *Improvement of heart-, lung-, and liver-performance during mechanical circulatory support by the Novacor-system*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(6): p. 1045-51.
14. Deng, M.C., et al., *Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome*. Circulation, 2001. **103**(2): p. 231-7.
15. Tsukui, H., et al., *Cerebrovascular accidents in patients with a ventricular assist device*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **134**(1): p. 114-23.
16. Schmid, C., et al., *Cerebral and systemic embolization during left ventricular support with the Novacor N100 device*. Ann Thorac Surg, 1998. **65**(6): p. 1703-10.

17. Graham, T.R., et al., *Neo-intimal development on textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device*. Eur J Cardiothorac Surg, 1990. **4**(4): p. 182-90.
18. Spanier, T., et al., *Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist devices*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112**(4): p. 1090-7.
19. Szukalski, E.A., et al., *Oral anticoagulation in patients with ventricular assist devices*. ASAIO Trans, 1990. **36**(3): p. M700-3.
20. Hunt, S.A., *Mechanical circulatory support: new data, old problems*. Circulation, 2007. **116**(5): p. 461-2.
21. Martinelli, O. and F. Benedetti-Valentini, *Transcranial Doppler: value in clinical practice*. Int Angiol, 2009. **28**(4): p. 249-53.
22. Siebler, M., et al., *Anticoagulation monitoring and cerebral microemboli detection*. Lancet, 1994. **344**(8921): p. 555.
23. Smith, J.L., D.H. Evans, and A.R. Naylor, *Analysis of the frequency modulation present in Doppler ultrasound signals may allow differentiation between particulate and gaseous cerebral emboli*. Ultrasound Med Biol, 1997. **23**(5): p. 727-34.
24. Guerrieri Wolf, L., et al., *Solid and gaseous cerebral microembolization after biologic and mechanical aortic valve replacement: investigation with multirange and multifrequency transcranial Doppler ultrasound*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(3): p. 512-20.
25. Thoennissen, N.H., et al., *Can Doppler time domain analysis of microembolic signals discriminate between gaseous and solid microemboli in patients with left ventricular assist device?* Neurol Res, 2005. **27**(7): p. 780-4.
26. John, R., et al., *Factors affecting long-term survival (>10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 189-94.
27. Taylor, D.O., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(10): p. 1007-22.
28. Davies, D.B. and A. Harper, *The OPTN waiting list, 1988-2003*. Clin Transpl, 2004: p. 27-40.
29. Auricchio, A., et al., *Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(12): p. 2026-33.
30. Goldstein, D.J., M.C. Oz, and E.A. Rose, *Implantable left ventricular assist devices*. N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1522-33.
31. *Citation--Christiaan neethling Barnard--degree of Doctor of Science, Honoris Causa--University of Cape Town*. S Afr Med J, 1967. **41**(48): p. 1259-60.
32. Cooley, D.A., et al., *Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement*. Am J Cardiol, 1969. **24**(5): p. 723-30.
33. Copeland, J.G., et al., *The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases*. Jama, 1986. **256**(21): p. 2991-5.
34. Starnes, V.A., et al., *Isolated left ventricular assist as bridge to cardiac transplantation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1988. **96**(1): p. 62-71.

35. Hill, J.D., et al., *Bridge to cardiac transplantation: successful use of prosthetic biventricular support in a patient awaiting a donor heart*. ASAIO Trans, 1986. **32**(1): p. 233-7.
36. McCarthy, P.M., et al., *Clinical experience with the Novacor ventricular assist system. Bridge to transplantation and the transition to permanent application*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **102**(4): p. 578-86; discussion 586-7.
37. McCarthy, P.M., *HeartMate implantable left ventricular assist device: bridge to transplantation and future applications*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(2 Suppl): p. S46-51.
38. Delgado, R. and M. Bergheim, *HeartMate II left ventricular assist device: a new device for advanced heart failure*. Expert Rev Med Devices, 2005. **2**(5): p. 529-32.
39. Wieselthaler, G.M., et al., *First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation*. Circulation, 2000. **101**(4): p. 356-9.
40. Birks, E.J., *Left Ventricular Assist Devices*. Heart, 2009.
41. Kumpati, G.S., P.M. McCarthy, and K.J. Hoercher, *Left ventricular assist device as a bridge to recovery: present status*. J Card Surg, 2001. **16**(4): p. 294-301.
42. Burkhoff, D., S. Klotz, and D.M. Mancini, *LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery*. J Card Fail, 2006. **12**(3): p. 227-39.
43. Klotz, S., A.H. Jan Danser, and D. Burkhoff, *Impact of left ventricular assist device (LVAD) support on the cardiac reverse remodeling process*. Prog Biophys Mol Biol, 2008. **97**(2-3): p. 479-96.
44. Lazar, R.M., et al., *Neurological events during long-term mechanical circulatory support for heart failure: the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) experience*. Circulation, 2004. **109**(20): p. 2423-7.
45. Lietz, K., et al., *Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection*. Circulation, 2007. **116**(5): p. 497-505.
46. Kasirajan, V., et al., *Clinical experience with long-term use of implantable left ventricular assist devices: indications, implantation, and outcomes*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2000. **12**(3): p. 229-37.
47. Loisanche, D.Y., et al., *Long-term mechanical circulatory support with the wearable Novacor left ventricular assist system*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **18**(2): p. 220-4.
48. Ramasamy, A., et al., *Bovine pericardial valves. Nine-year clinical experience with the Novacor left ventricular assist system*. ASAIO Trans, 1991. **37**(3): p. M313-5.
49. Murali, S., *Mechanical circulatory support with the Novacor LVAS: world-wide clinical results*. Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **47 Suppl 2**: p. 321-5.
50. Shinn, J.A., *Novacor left ventricular assist system*. AACN Clin Issues Crit Care Nurs, 1991. **2**(3): p. 575-86.
51. Frazier, O.H., *The development of an implantable, portable, electrically powered left ventricular assist device*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **6**(3): p. 181-7.

52. Poirier, V.L., *Worldwide experience with the TCI HeartMate system: issues and future perspective*. Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **47 Suppl 2**: p. 316-20.
53. Salih, V., et al., *The lining of textured surfaces in implantable left ventricular assist devices. An immunocytochemical and electronmicroscopic study*. Am J Cardiovasc Pathol, 1993. **4**(4): p. 317-25.
54. Deng, M.C., et al., *Long-term left ventricular assist device support: a novel pump rate challenge exercise protocol to monitor native left ventricular function*. J Heart Lung Transplant, 1997. **16**(6): p. 629-35.
55. Strauch, J.T., et al., *Recent improvements in outcome with the Novacor left ventricular assist device*. J Heart Lung Transplant, 2003. **22**(6): p. 674-80.
56. Kormos, R.L., et al., *Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival*. Ann Thorac Surg, 1994. **57**(1): p. 51-7; discussion 57-8.
57. Thomas, C.E., et al., *Neurologic complications of the Novacor left ventricular assist device*. Ann Thorac Surg, 2001. **72**(4): p. 1311-5.
58. Zierer, A., et al., *Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support*. Ann Thorac Surg, 2007. **84**(2): p. 515-20.
59. Goldstein, D.J., et al., *Use of aprotinin in LVAD recipients reduces blood loss, blood use, and perioperative mortality*. Ann Thorac Surg, 1995. **59**(5): p. 1063-7; discussion 1068.
60. Hung, T.C., et al., *Effects of long-term Novacor artificial heart support on blood rheology*. ASAIO Trans, 1991. **37**(3): p. M312-3.
61. Cohen, D.J., et al., *Effect of synchronous and asynchronous pulsatile flow during left, right, and biventricular bypass*. Artif Organs, 1992. **16**(6): p. 614-22.
62. Nabavi, D.G., et al., *Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices. A prospective study*. Stroke, 1996. **27**(5): p. 891-6.
63. Rose, E.A., et al., *Artificial circulatory support with textured interior surfaces. A counterintuitive approach to minimizing thromboembolism*. Circulation, 1994. **90**(5 Pt 2): p. II87-91.
64. Droste, D.W., et al., *Microembolus detection by transcranial Doppler ultrasound*. Funct Neurol, 2000. **15**(1): p. 7-18.
65. Khomak, E.B. and I.M. Tsybin, *Ultrasonic diagnostic techniques*. Crit Rev Biomed Eng, 2001. **29**(5-6): p. 661-74.
66. Albin, M.S., et al., *The transcranial Doppler can image microaggregates of intracranial air and particulate matter*. J Neurosurg Anesthesiol, 1989. **1**(2): p. 134-5.
67. *Basic identification criteria of Doppler microembolic signals. Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium*. Stroke, 1995. **26**(6): p. 1123.
68. Keunen, R.W., et al., *Introduction of an embolus detection system based on analysis of the transcranial Doppler audio-signal*. J Med Eng Technol, 2008. **32**(4): p. 296-304.
69. Ringelstein, E.B., et al., *Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection*. Stroke, 1998. **29**(3): p. 725-9.

70. Mess, W.H., et al., *Microembolic signal description: a reappraisal based on a customized digital postprocessing system*. *Ultrasound Med Biol*, 2002. **28**(11-12): p. 1447-55.
71. Droste, D.W. and E.B. Ringelstein, *Detection of high intensity transient signals (HITS): how and why?* *Eur J Ultrasound*, 1998. **7**(1): p. 23-9.
72. Sliwka, U., et al., *Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study*. *Stroke*, 1997. **28**(2): p. 358-63.
73. Levi, C.R., et al., *Transcranial Doppler microembolus detection in the identification of patients at high risk of perioperative stroke*. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1997. **14**(3): p. 170-6.
74. Markus, H.S., *Transcranial Doppler ultrasound*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. **67**(2): p. 135-7.
75. Spencer, M.P., et al., *Experiments on decompression bubbles in the circulation using ultrasonic and electromagnetic flowmeters*. *J Occup Med*, 1969. **11**(5): p. 238-44.
76. Austen, W.G. and D.H. Howry, *Ultrasound As A Method To Detect Bubbles Or Particulate Matter In The Arterial Line During Cardiopulmonary Bypass*. *J Surg Res*, 1965. **5**: p. 283-4.
77. Gillis, M.F., P.L. Peterson, and M.T. Karagianes, *In vivo detection of circulating gas emboli associated with decompression sickness using the Doppler flowmeter*. *Nature*, 1968. **217**(5132): p. 965-7.
78. Spencer, M.P., et al., *Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography*. *Stroke*, 1990. **21**(3): p. 415-23.
79. Hills, B.A. and B.D. Butler, *Size distribution of intravascular air emboli produced by decompression*. *Undersea Biomed Res*, 1981. **8**(3): p. 163-70.
80. Kelly, G.L., G. Dodi, and B. Eiseman, *Ultrasound detection of fat emboli*. *Surg Forum*, 1972. **23**(0): p. 459-61.
81. Aaslid, R., T.M. Markwalder, and H. Nornes, *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries*. *J Neurosurg*, 1982. **57**(6): p. 769-74.
82. Padayachee, T.S., et al., *The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators*. *Ann Thorac Surg*, 1987. **44**(3): p. 298-302.
83. Daffertshofer, M., et al., *High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia*. *Stroke*, 1996. **27**(10): p. 1844-9.
84. Markus, H.S., D.W. Droste, and M.M. Brown, *Detection of asymptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound*. *Lancet*, 1994. **343**(8904): p. 1011-2.
85. Droste, D.W., et al., *The effect of velocity on the appearance of embolic signals studied in transcranial Doppler models*. *Stroke*, 1994. **25**(5): p. 986-91.
86. Sato, K., et al., *Frequency analysis of high-intensity transient signals of transcranial Doppler ultrasound in patients supported with a left ventricular assist device*. *J Artif Organs*, 2008. **11**(4): p. 201-3.
87. Bunegin, L., D. Wahl, and M.S. Albin, *Detection and volume estimation of embolic air in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography*. *Stroke*, 1994. **25**(3): p. 593-600.

88. Smith, J.L., et al., *Differentiation between emboli and artefacts using dual-gated transcranial Doppler ultrasound*. *Ultrasound Med Biol*, 1996. **22**(8): p. 1031-6.
89. Dinkel, M., et al., [*Detection of cerebral embolism using transcranial Doppler sonography: can artefacts be reliably recognized?*]. *Biomed Tech (Berl)*, 1999. **44**(4): p. 87-91.
90. Georgiadis, D., et al., *A novel technique for identification of doppler microembolic signals based on the coincidence method: in vitro and in vivo evaluation*. *Stroke*, 1996. **27**(4): p. 683-6.
91. Georgiadis, D., et al., *Automated intraoperative detection of Doppler microembolic signals using the bigate approach*. *Stroke*, 1998. **29**(1): p. 137-9.
92. Molloy, J. and H.S. Markus, *Multigated Doppler ultrasound in the detection of emboli in a flow model and embolic signals in patients*. *Stroke*, 1996. **27**(9): p. 1548-52.
93. Russell, D., et al., *Detection of arterial emboli using Doppler ultrasound in rabbits*. *Stroke*, 1991. **22**(2): p. 253-8.
94. Markus, H., A. Loh, and M.M. Brown, *Computerized detection of cerebral emboli and discrimination from artifact using Doppler ultrasound*. *Stroke*, 1993. **24**(11): p. 1667-72.
95. Georgiadis, D., et al., *Differentiation between gaseous and formed embolic materials in vivo. Application in prosthetic heart valve patients*. *Stroke*, 1994. **25**(8): p. 1559-63.
96. Kaps, M., et al., *Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid*. *Stroke*, 1997. **28**(2): p. 322-5.
97. Droste, D.W., et al., *Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound*. *Stroke*, 1997. **28**(12): p. 2453-6.
98. Smith, J.L., et al., *Time domain analysis of embolic signals can be used in place of high-resolution Wigner analysis when classifying gaseous and particulate emboli*. *Ultrasound Med Biol*, 1998. **24**(7): p. 989-93.
99. Siebler, M., et al., *Cerebral microembolism and the risk of ischemia in asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis*. *Stroke*, 1995. **26**(11): p. 2184-6.
100. van Zuilen, E.V., et al., *Detection of cerebral microemboli by means of transcranial Doppler monitoring before and after carotid endarterectomy*. *Stroke*, 1995. **26**(2): p. 210-3.
101. Goertler, M., et al., *Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid*. *Stroke*, 1999. **30**(1): p. 66-9.
102. Georgiadis, D., S. Schwab, and R.W. Baumgartner, [*Clinical relevance of detection of microembolism signals with transcranial Doppler ultrasound diagnosis*]. *Nervenarzt*, 2002. **73**(2): p. 125-32.
103. Molloy, J. and H.S. Markus, *Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis*. *Stroke*, 1999. **30**(7): p. 1440-3.
104. Skjelland, M., et al., *Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting*. *Stroke*, 2009. **40**(1): p. 230-4.
105. Droste, D.W., et al., *Circulating microemboli in 33 patients with intracranial arterial stenosis*. *Cerebrovasc Dis*, 2002. **13**(1): p. 26-30.

106. Schulte-Altendorneburg, G., et al., *On the origin of microembolic signals--a clinical and postmortem study*. J Neurol, 2003. **250**(9): p. 1044-9.
107. Markus, H.S. and C.H. Tegeler, *Experimental aspects of high-intensity transient signals in the detection of emboli*. J Clin Ultrasound, 1995. **23**(2): p. 81-7.
108. Braekken, S.K., et al., *Incidence and frequency of cerebral embolic signals in patients with a similar bileaflet mechanical heart valve*. Stroke, 1995. **26**(7): p. 1225-30.
109. Droste, D.W., et al., *Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999. **67**(4): p. 525-8.
110. Batista, P., V. Oliveira, and J.M. Ferro, *The detection of microembolic signals in patients at risk of recurrent cardioembolic stroke: possible therapeutic relevance*. Cerebrovasc Dis, 1999. **9**(6): p. 314-9.
111. Delcker, A., A. Schnell, and H. Wilhelm, *Microembolic signals and clinical outcome in patients with acute stroke--a prospective study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000. **250**(1): p. 1-5.
112. Siebler, M., et al., *Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis*. Neurology, 1994. **44**(4): p. 615-8.
113. Georgiadis, D., et al., *Influence of oxygen ventilation on Doppler microemboli signals in patients with artificial heart valves*. Stroke, 1997. **28**(11): p. 2189-94.
114. Droste, D.W., et al., *Bigated transcranial Doppler for the detection of clinically silent circulating emboli in normal persons and patients with prosthetic cardiac valves*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 588-92.
115. Georgiadis, D., et al., *Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls*. Stroke, 1997. **28**(6): p. 1203-7.
116. Cullinane, M., et al., *Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants: a prospective study*. Stroke, 1998. **29**(9): p. 1810-5.
117. Spencer, M.P., *Transcranial Doppler monitoring and causes of stroke from carotid endarterectomy*. Stroke, 1997. **28**(4): p. 685-91.
118. Levi, C.R., et al., *Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia*. Brain, 1997. **120** (Pt 4): p. 621-9.
119. Slater, J.P., et al., *Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices*. Ann Thorac Surg, 1996. **62**(5): p. 1321-7; discussion 1328.
120. Wilhelm, C.R., et al., *Measurement of hemostatic indexes in conjunction with transcranial doppler sonography in patients with ventricular assist devices*. Stroke, 1999. **30**(12): p. 2554-61.
121. Potapov, E.V., et al., *Transcranial detection of microembolic signals in patients with a novel nonpulsatile implantable LVAD*. Asaio J, 2001. **47**(3): p. 249-53.
122. Nabavi, D.G., et al., *Doppler microembolic load predicts risk of thromboembolic complications in Novacor patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **126**(1): p. 160-7.
123. Oz, M.C., E.A. Rose, and H.R. Levin, *Selection criteria for placement of left ventricular assist devices*. Am Heart J, 1995. **129**(1): p. 173-7.

124. Ley-Pozo, J. and E.B. Ringelstein, *Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery*. Ann Neurol, 1990. **28**(5): p. 640-7.
125. Scheld, H.H., et al., *Beating heart implantation of a wearable NOVACOR left-ventricular assist device*. Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **44**(2): p. 62-6.
126. Wijman, C.A., et al., *Distribution of cerebral microembolism in the anterior and middle cerebral arteries*. Acta Neurol Scand, 2000. **101**(2): p. 122-7.
127. Lahpor, J.R., *State of the art: implantable ventricular assist devices*. Curr Opin Organ Transplant, 2009. **14**(5): p. 554-9.
128. Bruckner, B.A., et al., *High incidence of thromboembolic events in left ventricular assist device patients treated with recombinant activated factor VII*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(8): p. 785-90.
129. John, R., et al., *Activation of endothelial and coagulation systems in left ventricular assist device recipients*. Ann Thorac Surg, 2009. **88**(4): p. 1171-9.
130. John, R., et al., *Low thromboembolic risk for patients with the Heartmate II left ventricular assist device*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **136**(5): p. 1318-23.
131. Vitali, E., et al., *Left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation: The Niguarda Experience*. J Card Surg, 2003. **18**(2): p. 107-13.
132. Wieselthaler, G.M., et al., *Lessons learned from the first clinical implants of the DeBakey ventricular assist device axial pump: a single center report*. Ann Thorac Surg, 2001. **71**(3 Suppl): p. S139-43; discussion S144-6.
133. Sandner, S.E., et al., *Low molecular weight heparin as an alternative to unfractionated heparin in the immediate postoperative period after left ventricular assist device implantation*. Artif Organs, 2008. **32**(10): p. 819-22.
134. Meuris, B., et al., *Long-term management of an implantable left ventricular assist device using low molecular weight heparin and antiplatelet therapy: a possible alternative to oral anticoagulants*. Artif Organs, 2007. **31**(5): p. 402-5.
135. Digiorgi, P.L., et al., *Heart transplant and left ventricular assist device costs*. J Heart Lung Transplant, 2005. **24**(2): p. 200-4.
136. Badiwala, M.V. and V. Rao, *Left ventricular device as destination therapy: are we there yet?* Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(2): p. 184-9.
137. Lietz, K. and L.W. Miller, *Patient selection for left-ventricular assist devices*. Curr Opin Cardiol, 2009. **24**(3): p. 246-51.
138. Moazami, N., et al., *Asymptomatic microembolism in patients with long-term ventricular assist support*. Asaio J, 1997. **43**(3): p. 177-80.
139. Skjelland, M., et al., *Solid cerebral microemboli and cerebrovascular symptoms in patients with prosthetic heart valves*. Stroke, 2008. **39**(4): p. 1159-64.
140. Notzold, A., et al., *Circulating microemboli in patients after aortic valve replacement with pulmonary autografts and mechanical valve prostheses*. Circulation, 1997. **96**(6): p. 1843-6.
141. Schmid, C., et al., *Effect of high dose platelet inhibitor treatment on thromboembolism in Novacor patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(3): p. 331-5.
142. Sliwka, U. and D. Georgiadis, *Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves: analysis of 580 cases*. Stroke, 1998. **29**(1): p. 140-3.

143. Nabavi, D.G., et al., *Microembolic load in asymptomatic patients with cardiac aneurysm, severe ventricular dysfunction, and atrial fibrillation. Clinical and hemorheological correlates.* Cerebrovasc Dis, 1998. **8**(4): p. 214-21.
144. Ritter, M.A., et al., *Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism. A systematic review of the literature.* J Neurol, 2008. **255**(7): p. 953-61.
145. Smith, M., *Perioperative uses of transcranial perfusion monitoring.* Anesthesiol Clin, 2007. **25**(3): p. 557-77, ix-x.
146. Thoennissen, N.H., et al., *Influence of inflammation and pump dynamic on cerebral microembolization in patients with Continuous-Flow DeBakey LVAD.* Asaio J, 2006. **52**(3): p. 243-7.
147. Martin, K.K., et al., *Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review.* Am J Surg, 2009. **197**(1): p. 55-63.
148. Livingston, E.R., et al., *Increased activation of the coagulation and fibrinolytic systems leads to hemorrhagic complications during left ventricular assist implantation.* Circulation, 1996. **94**(9 Suppl): p. II227-34.
149. Koster, A., et al., *Alterations in coagulation after implantation of a pulsatile Novacor LVAD and the axial flow MicroMed DeBakey LVAD.* Ann Thorac Surg, 2000. **70**(2): p. 533-7.
150. Dewald, O., et al., *Platelet activation markers in patients with heart assist device.* Artif Organs, 2005. **29**(4): p. 292-9.
151. Kawahito, K., et al., *Platelet damage caused by the centrifugal pump: in vitro evaluation by measuring the release of alpha-granule packing proteins.* Artif Organs, 1997. **21**(10): p. 1105-9.
152. Darbellay, G.A., et al., *Solid or gaseous circulating brain emboli: are they separable by transcranial ultrasound?* J Cereb Blood Flow Metab, 2004. **24**(8): p. 860-8.
153. Smith, J.L., et al., *A comparison of four methods for distinguishing Doppler signals from gaseous and particulate emboli.* Stroke, 1998. **29**(6): p. 1133-8.
154. Smith, J.L., D.H. Evans, and A.R. Naylor, *Signals from dual gated TCD systems: curious observations and possible explanations.* Ultrasound Med Biol, 1997. **23**(1): p. 15-24.
155. Frazier, O.H., et al., *Urgent pump exchange for stroke resulting from a distorted HeartMate XVE inflow conduit.* J Heart Lung Transplant, 2007. **26**(6): p. 646-8.
156. Meyer, A.L., et al., *Thrombus formation in a HeartMate II left ventricular assist device.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2008. **135**(1): p. 203-4.
157. Jovanovic, Z.B., et al., *[Transcranial Doppler test for evaluation of cerebral artery embolism--microemboli detection].* Srp Arh Celok Lek, 2008. **136**(5-6): p. 302-6.
158. Ng, H.S., et al., *Embolic Doppler ultrasound signal detection using continuous wavelet transform to detect multiple vascular emboli.* J Neuroimaging, 2008. **18**(4): p. 388-95.
159. Segesser, D. and U.F. Gruber, *[Efficacy of sodium heparin as compared to calcium heparin for preventing thromboembolic complications].* Arzneimittelforschung, 1977. **27**(11): p. 2157-63.
160. Kemeny, V., et al., *Automatic embolus detection by a neural network.* Stroke, 1999. **30**(4): p. 807-10.

161. Markus, H., M. Cullinane, and G. Reid, *Improved automated detection of embolic signals using a novel frequency filtering approach*. Stroke, 1999. **30**(8): p. 1610-5.
162. Devuyst, G., et al., *Automatic classification of HITS into artifacts or solid or gaseous emboli by a wavelet representation combined with dual-gate TCD*. Stroke, 2001. **32**(12): p. 2803-9.
163. Choi, Y., et al., *A Combined Power M-mode and Single Gate Transcranial Doppler Ultrasound Microemboli Signal Criteria for Improving Emboli Detection and Reliability*. J Neuroimaging, 2009.
164. Russell, D. and R. Brucher, *Embolus detection and differentiation using multifrequency transcranial Doppler*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 706.
165. Whitaker, D. and R. Motallebzadeh, *Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review*. Am J Surg, 2009.
166. Klotz, S., et al., *Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and posttransplant?* Ann Thorac Surg, 2006. **82**(5): p. 1774-8.
167. Copeland, J.G., *Multicenter bridge to transplantation with the HeartMate assist device: evaluation from another perspective*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(2): p. 228-30.
168. Westaby, S., et al., *Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2009.
169. Esmore, D., et al., *A prospective, multicenter trial of the VentrAssist left ventricular assist device for bridge to transplant: safety and efficacy*. J Heart Lung Transplant, 2008. **27**(6): p. 579-88.
170. Petrucci, R.J., et al., *Neurocognitive assessments in advanced heart failure patients receiving continuous-flow left ventricular assist devices*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(6): p. 542-9.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. Dr. hc E.B. Ringelstein für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit sowie Bereitstellung der verwendeten Untersuchungsgeräte in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. H.H. Scheld für die interdisziplinäre wissenschaftliche Kooperation und für sein Entgegenkommen bei der Auswahl und Untersuchung der von ihm betreuten Patienten

allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des dopplersonographischen und neurophysiologischen Labors der Klinik und Poliklinik für Neurologie der WWU Münster für die freundliche Unterstützung in Organisation und Durchführung der Untersuchungen.

den Ärztinnen und Ärzten der Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der WWU-Münster für ihr stetes Verständnis während der klinischen Untersuchungsphasen für diese Arbeit.

allen eingeschlossenen Patienten, die trotz der psychischen und physischen Belastungen aufgrund ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung an der Studie teilgenommen und somit diese Arbeit ermöglicht haben.

Herrn Prof. Dr. med. D.G. Nabavi für die freundliche Überlassung des Themas und die allzeit hilfsbereite und geduldige Betreuung sowie Beratung beim Verfassen dieser Arbeit.

9. Anlagen

9.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
a	Amplitude
α	Beschallungswinkel
Abb.	Abbildung
ACA	Arteria cerebri anterior
ACI	Arteria carotis interna
AS	Artefaktsignale
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BFG	Blutflussgeschwindigkeit
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
β TG	β Thromboglobulin
CBAS	CARMEDA [®] bioactive surface (bioaktive Flächenbeschichtung)
CEA	Carotisendarterektomie
c	Ausbreitungsgeschwindigkeit
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
CO₂	Kohlendioxid
CCT	Kranielle Computertomographie
CW	continuous wave (kontinuierliche Schallemission)
χ^2	Chi-quadrat
DAT	Digital Audio Tape
dB	Dezibel
DSV	Distal Sample Volume (distales Messvolumen)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
Δt	Zeitversatz
Δf	Dopplerfrequenzverschiebung
EBR	Embolus to Blood Ratio
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
f	Frequenz
FDA	Federal Drug Administration
FFT	Fast Fourier Transformation
F1.2	Prothrombin-Fragmente
Gc	Gradual Change (graduelle Frequenzänderung)
HITS	High Intensity Transient Signals
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HKT	Hämatokrit
Hz	Hertz
HTX	Herztransplantation
HZV	Herz-Zeit-Volumen

IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICB	Intrakranielle Blutung
ID	Identität
INR	Internationale normierte Ratio
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
i.v.	intravenös
kHz	Kilohertz
λ	Wellenlänge
L/min	Liter pro Minute
L/min/m	Liter pro Minute pro Quadratmeter
LVAD	Left Ventricular Assist Device
m	männlich
m²	Quadratmeter
MCA	A. cerebri media
MEP	Measured Embolic Power (relativer Intensitätsanstieg)
MES	Mikroembolus-Signal(e)
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
min.	Minuten
Min.	Minimum
Max.	Maximum
MHz	Megahertz
MOV	Multi-Organversagen
µm	Mikrometer
N₂	Stickstoff
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
Nm	No modulation (keine Frequenzänderung)
NMH	Niedermolekulare Heparine
Novacor	Baxter Healthcare Corporation
NYHA	New York Heart Association
O₂	Sauerstoff
PAP	Plasma- α^2 Antiplasmin
präFFT	Prä Fast Fourier Transformation (time domain)
PC	Personal Computer
PD	Pulsdauer
PCWP	(engl.: <i>pulmonary capillary wedge pressure</i>)
PCA	A. cerebri posterior
PF4	Plättchenfaktor 4
PSV	Proximal Sample Volume (proximales Messvolumen)
PTT	Partielle Thromboplastin Zeit
PRF	Pulse Repetition Frequency (Pulswiederholungsfrequenz)
PW	pulsed wave (gepulste Schallemission)
r	Korrelationskoeffizient
R	Impedanz (Scheinwiderstand)
Re	Rapid change (plötzliche Frequenzänderung)
ROC	Receiver Operator Characteristic

Σ	Summe
s	Sekunde
sec.	Sekunde
SD	Standarddeviation (Standardabweichung)
SV	Sample Volume (Messvolumen)
SVL	Sample Volume Length (Länge des Messvolumens)
T	Periodendauer
Tab.	Tabelle
TAH	Thrombozytenaggregations – Hemmer
TAH	Total Artificial Heart (totaler Kunstherzersatz)
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TCI	Thermo Cardiosystems Incorporation
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TE	Thrombembolie
TEE	Transösophagale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TZ	Thrombinzeit
U/ml	Einheiten pro Milliliter
UFH	Unfraktioniertes Heparin
US	Ultraschall
VAD	Ventrikuläres Unterstützungssystem (engl.: <i>ventricular assist device</i>)
v_{mean}	mittlere Geschwindigkeit (engl.: <i>mean velocity</i>)
w	weiblich
ZVD	Zentraler Venendruck

9.2 Abbildungslegende

Abb. 1:	Entwicklung der Anzahl der weltweiten Herztransplantationen von 1982 bis 2008.	5
Abb. 2:	Wartelistenentwicklung und Anzahl der Spender in Europa (Eurotransplant International Foundation, Annual report 2009).	6
Abb. 3:	(1) Patient mit implantiertem Novacor [®] N 100, (2) tragbare Tasche mit Kompaktkontroller, Hauptbatterie und Reservebatterie.	9
Abb. 4:	Implantiertes Novacor [®] N 100 LVAD mit (1) Pumpen-/Antriebseinheit, (2) perkutaner Versorgungsleitung, (3) externem Kompaktkontroller, (4) Hauptbatterie und (5) Reservebatterie.	10
Abb. 5:	Stationärer PC mit (1) LVAD-Monitor, (2), tragbarer Kompaktkontroller mit (3) Hauptbatterie und (4) Reservebatterie, (5) Batterieladestation mit (6) Ersatzbatterien.	11
Abb. 6:	Implantiertes TCI HeartMate [®] mit (1) Pumpen-/Antriebseinheit, (2) perkutane Versorgungsleitung, (3) externem Systemkontroller und (4) Batteriegürtel.	13
Abb. 7:	TCI HeartMate [®] -Blutpumpe.	14
Abb. 8:	(1) Diaphragma aus feinen Polyurethanfibrillen, (2) Pumpengehäuse aus Titanmicrosphären	14
Abb. 9:	Querschnitt durch das TCI HeartMate [®] -Pumpengehäuse während des (1) Auswurf – und (2) Füllungszyklus.	15
Abb. 10:	Adhäsionsthromben am bioprothetischen Klappensystem eines Novacor [®] N 100 nach Ausbau.	18
Abb. 11:	Schematische Darstellung des Dopplerprinzips (S=Sender, E=Empfänger) a: Auftreffen der Dopplerfrequenzen auf eine unbewegte Reflexionsfläche ohne Frequenzveränderung, b: sich von der Schallfläche entfernende Elemente (z.B. korpuskuläre Bestandteile des Blutes) bewirken eine Frequenzabnahme, c: sich auf die Schallquelle zubewegende Elemente führen zu einer Frequenzzunahme.	21
Abb. 12:	Vektorielle Darstellung der BFG in Abhängigkeit vom Beschallungswinkel α .	21
Abb. 13:	Farbskaliertes Frequenz-Zeit-Spektrum des Dopplersignals der Arteria cerebri media im FFT-Modus.	22
Abb. 14:	Schematische Darstellung der Gefäßabschnitte des Circulus arteriosus cerebri (Willisii).	23
Abb. 15:	Unilaterale transtemporale Dopplersonographie der A. cerebri media (MCA).	24
Abb. 16:	Dopplerspektrum der Arteria cerebri media mit mehreren transienten Intensitätsanstiegen (rot) als MES.	27
Abb. 17:	Schematische Darstellung der 2 Kanaltechnik MES-Detektion mit prä-FFT-Signal des Mikroembolus in der „time domain“. Der Zeitversatz (Δt) zwischen proximalem Messvolumen (PSV) und distalem Messvolumen (DSV) hängt dabei von der BFG und der Größe der Messvolumina selbst ab.	30
Abb. 18:	2-Kanal-Ableitung des Dopplersignales eines (A) Mikroembolus mit Zeitversatz (Pfeile) und eines (B) durch Fingertippen an der Dopplersonde erzeugten Artefaktes ohne Zeitversatz im sog. prä-FFT-Modus.	31

Abb. 19:	Typ I = keine Frequenzänderung (no modulation = Nm).....	33
Abb. 20:	Typ II = schrittweise Frequenzänderung (gradual change = Gc).....	33
Abb. 21:	Typ III = plötzliche Frequenzänderung (rapid change = Rc).....	33
Abb. 22:	Verwendetes Dopplersonographiegerät Pioneer 4040, EME mit (1) Monitor, (2) Desktop Computer, (3) Kopplungsgel, (4) 2 MHz Ultraschallsonde, (5) elastisches Stirnband zur temporalen Fixierung der Ultraschallsonde, (6) Fernbedienung.....	41
Abb. 23:	Transcraniales MES-Monitoring mittels (1) Dopplersonographie-Gerät Pioneer 4040, EME, (2) transtemporale Ultraschallsondenpositionierung, (3) elastisches Stirnband zur Sondenfixierung, (4) liegender LVAD-Patient.	42
Abb. 24:	Mittlere LVAD-Unterstützungszeit (\pm SD) in der TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Gruppe.....	49
Abb. 25:	Mittlere Anzahl der Insulte (\pm SD) in der TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] - Gruppe.....	51
Abb. 26:	Anzahl der Insulte pro postoperativer Woche im Zeitverlauf.....	52
Abb. 27:	Korrelation von effektiv antikoagulierten Tagen und Anzahl der Insulte für die TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Gruppe.....	53
Abb. 28:	Artefaktdiskriminierung mittels Zweikanal-TCD-Monitoring.....	55
Abb. 29:	MES-Anzahl pro postoperativer Woche im Jahresverlauf.....	56
Abb. 30:	MES-Anzahl pro postoperativer Woche im Jahresverlauf für die Novacor [®] - und TCI HeartMate [®] -Gruppe.....	57
Abb. 31:	Mittlere Anzahl (\pm SD) TCD-Messungen in der TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Gruppe.....	58
Abb. 32:	MES-Prävalenz in der TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Gruppe.....	61
Abb. 33:	Korrelation von MES-Prävalenz und Anzahl der Insulte.....	62
Abb. 34:	Korrelation von MES-Mittelwert pro LVAD-Patient und der Anzahl individueller thrombembolischer Ereignisse.....	63
Abb. 35:	Anteil effektiv antikoagulierter Tage und Anteil der MES positiven TCD- Messungen in der Novacor [®] -Gruppe.....	66
Abb. 36:	Anteil effektiv antikoagulierter Tage und Anteil der MES positiven TCD- Messungen in der TCI HeartMate [®] -Gruppe.....	67
Abb. 37:	Anteil der effektiven Antikoagulation in der TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Gruppe.....	68
Abb. 38:	Korrelation von effektiver Antikoagulation und MES-Prävalenz.....	69
Abb. 39:	MES Typisierung anhand der Frequenzmodulation im prä-FFT-Signal nach Smith.....	73
Abb. 40:	Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm mit Anzahl der Insulten.....	75
Abb. 41:	Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm und SVL<1,12cm mit Anzahl der Insulten.....	76
Abb. 42:	Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm mit Anteil effektiv antikoagulierter Tage.....	77
Abb. 43:	Korrelation von MES-Prävalenz Typ Nm und SVL < 1,12 cm mit Anteil effektiv antikoagulierter Tage.....	77

9.3 Tabellenlegende

Tab. 1:	Die Prävalenz (%) von MES bei Kontrollpersonen und in verschiedenen Kollektiven von Patienten (Auswahl). In Klammern die absolute Anzahl von Personen, die MES aufwiesen und die Größe des Kollektivs. Die Anzahl von MES pro Ableitzeit wurde hier nicht berücksichtigt.	36
Tab. 2:	Novacor – und TCI HeartMate [®] Patientenkollektiv, m = männlich, w = weiblich, ICM = ischämische Kardiomyopathie, DCM = Dilatative Kardiomyopathie, TCD = Transkranielle Dopplersonographie, LVAD = Left Ventricular Assist Device.	48
Tab. 3:	LVAD-Patienten mit thrombembolischen Ereignissen während der Unterstützungszeit.	50
Tab. 4:	Übersicht der MES-Detektion in dem Novacor [®] - und TCI HeartMate [®] - Kollektiv.	59
Tab. 5:	Vergleich MES positive TCD-Messungen.	60
Tab. 6:	Vergleich der MES-Mittelwerte von Novacor [®] - und TCI HeartMate [®] - Gruppe.	63
Tab. 7:	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Thrombembolien.	64
Tab. 8:	Art, Dauer und Effektivität der Antikoagulation der Novacor [®] -Patienten in Tagen.	65
Tab. 9:	Art, Dauer und Effektivität der Antikoagulation der TCI HeartMate [®] -Patienten in Tagen.	66
Tab. 10:	Vergleich der effektiven Antikoagulation von Novacor [®] - und TCI HeartMate [®] -Gruppe.	67
Tab. 11:	Übersichtstabelle der akustikophysikalischen Parameter vom Gesamt-, TCI HeartMate [®] - und Novacor [®] -Kollektiv.	70
Tab. 12:	Kreuztabelle von optimalem SVL – Schwellenwert (cm) und LVAD-Typ (TCI HeartMate [®] versus Novacor [®]).	71
Tab. 13:	Kreuztabelle von Kanal 1 und Kanal 2 für das Gesamtkollektiv (n = 15).	72
Tab. 14:	Kreuztabelle von Kanal 1 und Kanal 2 für die Novacor-Gruppe (n=9).	72
Tab. 15:	Kreuztabelle von Kanal 1 und Kanal 2 für die TCI-Gruppe (n=6).	72
Tab. 16:	Kreuztabelle von LVAD-Typ und Frequenzmodulationstyp der Smith-Klassifikation.	73
Tab. 17:	Kreuztabelle von SVL (cm) und der MES Typisierung nach Smith.	74

