

CES Seminar

Entwicklung von Herzpumpen durch die Simulation der
Blutströmung

am
CATS - Lehrstuhl für computergestützte Analyse technischer Systeme
Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
Dipl.-Ing. Lutz Pauli

vorgelegt von
Atilla Agah Sezen

Aachen
2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Kurzfassung	III
1 Einführung	1
2 Mechanische Unterstützungssysteme (VADs)	1
3 Numerische Simulation (CFD-Simulation)	3
3.1 Einfluss	3
3.2 Vorgehen	3
3.3 Stabilisierte FEM der Navier-Stokes-Gleichungen [1]	5
4 Geschichtliche Entwicklung von VADs	6
5 Aktueller Stand der Entwicklung	8
5.1 Heart Mate II	8
5.2 Heart Mate III	9
5.3 Synergy-System	10
5.4 HeartAssist 5	11
5.5 Impella CP	12
5.6 C-Pulse	13
6 Fazit und Ausblick	14
Literaturverzeichnis	i

Kurzfassung

Diese Ausarbeitung befasst sich mit dem Thema Entwicklung von Herzpumpen durch die Simulation der Blutströmung. Dabei wird im ersten Kapitel ein Überblick über den Verwendungszweck von Herzpumpen und deren Vor- und Nachteile gegeben. Das zweite Kapitel befasst sich mit den drei verschiedenen Typen von mechanische Herzunterstützungssysteme (VAD), die weiter in zwei Gruppen unterteilt werden können. Außerdem werden hier die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Konfigurationen vorgestellt. Das dritte Kapitel beschäftigt sich mit der numerischen Simulation und beschreibt den Einfluss auf den Entwicklungsprozess und vergleicht den Nutzen mit dem Aufwand, der sich dabei ergibt. Im weiteren Verlauf wird das genaue Vorgehen - die genutzten Gleichungen, die Diskretisierung und das Lösungsverfahren - bei einer Simulation beschrieben. Anschließend wird im vierten Kapitel die geschichtliche Entwicklung von VADs vom ersten operativ eingesetzten VAD, über das erste bei einem Kind eingesetzte Kunstherz, bis zu der ersten Zulassung durch das FDA eines Herzunterstützungsgerätes für ein Kind erläutert. Nach der geschichtlichen Entwicklung wird im fünften Kapitel der aktuelle Stand der Technik vorgestellt. Dabei wird unter anderem näher auf Geräte eingegangen, die bereits seit einigen Jahren im Einsatz sind, die gerade frisch ihre Zulassung erhalten haben, oder kurz davor stehen. Das letzte und sechste Kapitel zieht ein Fazit in dem die Vor- und Nachteile von numerischer Simulation bei der Entwicklung und Optimierung von Herzunterstützungssystemen diskutiert wird und gibt einen Ausblick, welche Entwicklung in Zukunft in diesem Gebiet erhofft und erwartet wird.

1 Einführung

Weltweit sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache [2]. In dieser Ausarbeitung liegt das Augenmerk insbesondere bei der Herzinsuffizienz (HF). HF beschreibt eine Störungen der Herzkammer und die dadurch verbundene begrenzte kardiale Leistung. Eine HF entwickelt sich langsam, sodass die Herzmuskulatur geschwächt wird und es zu einem Ungleichgewicht in der Pumpleistung des Herzens kommt [1]. Die Todesrate bei einer HF ist hoch, 20% der Menschen sterben innerhalb eines Jahres und weniger als drei von fünf Menschen überleben 5 Jahre. Für die Behandlung einer HF gibt es zwar viele Möglichkeiten, wie eine Änderungen des Lebensstils, eine medikamentöse Begleitung, oder ein chirurgischer Eingriff [2], bei dem ein „Herzschrittmacher [...] [eingesetzt] wird, der mit einem Defibrillator kombiniert ist“ [6]. Aber trotz dieser medizinischen und chirurgischen Therapien stellt sich bei einigen Patienten mit einer sehr weit fortgeschrittenen HF keine Besserung ein [2]. Für diese, Menschen ist eine Herztransplantation unabdingbar. Dabei kommt aber nur eine kleine Anzahl von Patienten in Frage, da die Transplantation strengen Auswahlkriterien unterliegt und auch diese haben, wegen der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderherzen, eine längere Wartezeit [3]. „Technische Herzunterstützungssysteme („Herzpumpen“), die die Zeit bis zur Transplantation überbrücken können, stehen deswegen [...] im Fokus der Herzinsuffizienzforschung.“ [4]. „Eine Option sind mechanische Unterstützungssysteme ([...] [“VAD“], „Kunstherz“), die entweder eingepflanzt oder außen am Körper getragen werden. Sie übernehmen einen Teil der Herzarbeit oder die gesamte Pumpleistung. Ein Problem dieser Verfahren ist allerdings das erhöhte Risiko von Blutgerinnseln und damit von Schlaganfällen. Auch stellen sie keine langfristige Lösung dar.“ [7]

„Ein Kunstherz, das voll implantierbar – also ohne Schläuche durch die Haut – funktioniert und wartungsfrei über viele Jahre im Körper des Menschen schlagen kann“ [5] ist das Ziel der Forschung.

2 Mechanische Unterstützungssysteme (VADs)

Sogenannte VADs (Ventricular Assist Devices) sind mechanische Pumpen, welche bei einer HF die Funktion einer oder mehrerer Kammern des Herzens ergänzen oder ersetzen [2]. Dabei gibt es verschiedene Arten von VADs, „für jeden Patienten wird individuell ein Gerät ausgesucht, das für seine Herzerkrankung am besten geeignet ist“ [8]. Es wird unterschieden zwischen Systemen, welche die linke Herzkammer/ den linken Ventrikel (LVAD), die rechte Herzkammer/ den rechten Ventrikel (RVAD) oder beide Herzkammern/ beide Ventrikel (Bi-VAD) unterstützen [2]. „Die modernen Herzunterstützungssysteme sind mechanisch stabiler und daher für einen längeren Zeitraum einsetzbar als komplette Kunstherzen oder ältere Generationen der Unterstützungssysteme“ [8].

Die Funktion eines VADs wird hier anhand eines LVAD beschrieben: Das Blut wird mit Hilfe einer Pumpe aus der linken Herzkammer in die Aorta gepumpt. Außerhalb des Körpers, vor dem Bauch des Patienten, wird ein Kontrollgerät getragen, welches mit der Pumpe verbunden ist [8]. Damit sowohl Kontrollgerät als auch die Pumpe betrieben werden können „tragen die Patienten immer Batterien bei sich, die eine Stromzufuhr von ca. vier bis sechs Stunden gewährleisten“ [8]. Bei einem RVAD ist der Aufbau ähnlich wie bei einem LVAD, nur dass das Blut anstatt von der linken Herzkammer in die Aorta, von der rechten Herzkammer in die Pulmonalarterie gepumpt wird [9].

Es gibt zwei unterschiedliche Typen von Blutpumpen, „mechanische Pumpen [...], die das Pulsieren des gesunden Herzens nachahmen“ [10] und „Kreislaufunterstützungssysteme [...] [die] mit Hilfe eines Rotors einen kontinuierlichen, nicht pulsierenden Blutstrom [erzeugen]. Das heißt: Personen, denen diese Pumpe eingesetzt wurde, haben keinen Pulsschlag“ [10]. Bei den mechanischen Pumpen, wo die Pulsalität erhalten wird, ergibt sich mit der Zeit ein mechanisches Versagen der Membranen und Ventile [2]. Die Auswirkung der entfernten Pulsalität des Blutflusses auf den Kreislauf und die Organfunktionen ist fraglich, aber die Vorteile der kontinuierlichen Blutpumpen ergeben sich durch das einfachere Design, mit weniger beweglichen Teilen, die kleinere Größe und den geringeren Stromverbrauch [2].

„Bei den [...] [kontinuierlichen Blutpumpen] unterscheidet man Axialpumpen und Zentrifugalpumpen. Axialpumpen treiben das Blut mit einer rotierenden Schraube voran, Zentrifugalpumpen fördern das Blut mit Hilfe der Zentrifugalbewegung eines Kegels“ [8]. Während Zentrifugalpumpen höhere Drücke bei niedrigeren Flussraten erzeugen, werden bei Axialpumpen typischerweise höhere Flüsse mit niedrigeren Druckerhöhungen erzeugt, welche dafür viel höhere Drehzahlen benötigen [2]. Axialpumpen sind kleiner und leichter als Zentrifugalpumpen, und haben eine röhrenförmige Konfiguration, wodurch sie leichter zu implantieren sind.

Dadurch, dass die Systeme eine Verbindung zum Körperäußeren haben, besteht die Möglichkeit, dass das Blut in Kontakt mit Fremdstoffen kommt. Um eine dadurch bedingte Bildung von Blutgerinnseln vorzubeugen werden die Patienten mit einer gerinnungshemmenden Medikation begleitet [8]. Des Weiteren müssen die VADs die Voraussetzung erfüllen, dass sie das Thrombose und Hämolyse Risiko nicht verstärkt erhöhen [1].

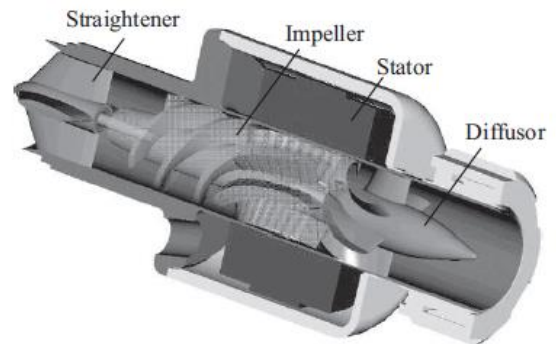
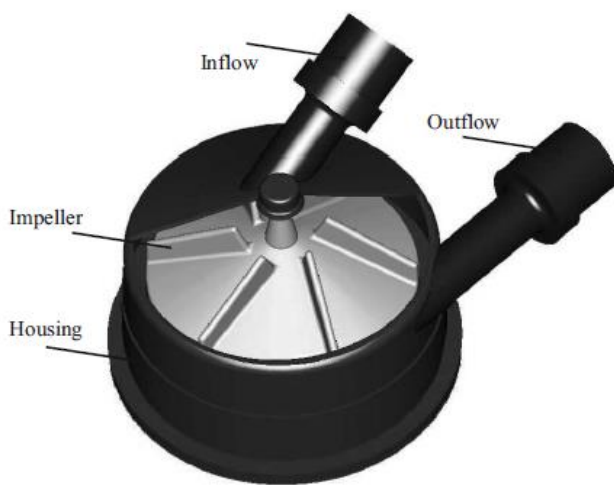


Abbildung 1 Zentrifugalpumpe (links) [1]

Abbildung 2 Axialpumpe (rechts) [1]

3 Numerische Simulation (CFD-Simulation)

3.1 Einfluss

In den 1990er Jahren wurde in der Herzpumpenentwicklung vermehrt begonnen mit CFD-Simulationen zu arbeiten. Dabei liegen bis heute die Aufgaben der CFD-Simulation vor allem in den frühen Stufen des Entwicklungsprozesses zur Findung einer geeigneten Bauform, sowie in späteren Stadien der Entwicklung in der Optimierung der Struktur und Abläufe der Pumpe. Die CFD-Simulation stellt ein bequemes und effizientes Werkzeug für die Analyse der hydraulischen Effizienz und der Strömungsmuster in der Pumpe dar. So liefert die Simulation Informationen über Lage und Größe der Stagnationszonen, lokale Scherspannungen und die Verweildauer von Erythrozyten bei solchen Spannungen. Diese Parameter können dann in Korrelation mit der Hämolyse und Thrombusbildung gebracht werden. Durch den Fortschritt im letzten Jahrzehnt ist die CFD-Simulation heute ein leistungsfähiges Werkzeug um die strömungsinduzierten Blutschädigung abzuschätzen. Durch die Hämolysevorhersage, ist es möglich eine Pumpenoptimierung genau nach den Blutanforderungen durchzuführen. Die CFD-Simulation hat zwar eine sehr hohe Rechenintensivität, jedoch kann dies durch erhebliche Vorteile kompensiert werden. Dadurch, dass der Prototypenbau und die Experimente minimiert werden können ist der Entwicklungsprozess mit Hilfe von CFD-Simulationen Zeit- und Kosteneffizient, die Markteinführungszeit kann beschleunigt und eine potenziell höhere Performance gewährleistet werden [1,3]. Des Weiteren können durch die CFD-Simulation die exakten Flusseigenschaften des Unterstützungssystem bestimmt werden. Innerhalb der Simulation können Änderungen am System leicht implementiert werden und somit ist es möglich schnell Unterschiede bei kleinen oder großen Veränderungen zu sehen [1]. So können die Verbesserungen der Leistung genutzt werden um Begleiterkrankungen zu reduzieren, oder die VAD Größe zu minimieren um dem Patienten einen aktiven Lebensstil zu ermöglichen [3].

3.2 Vorgehen

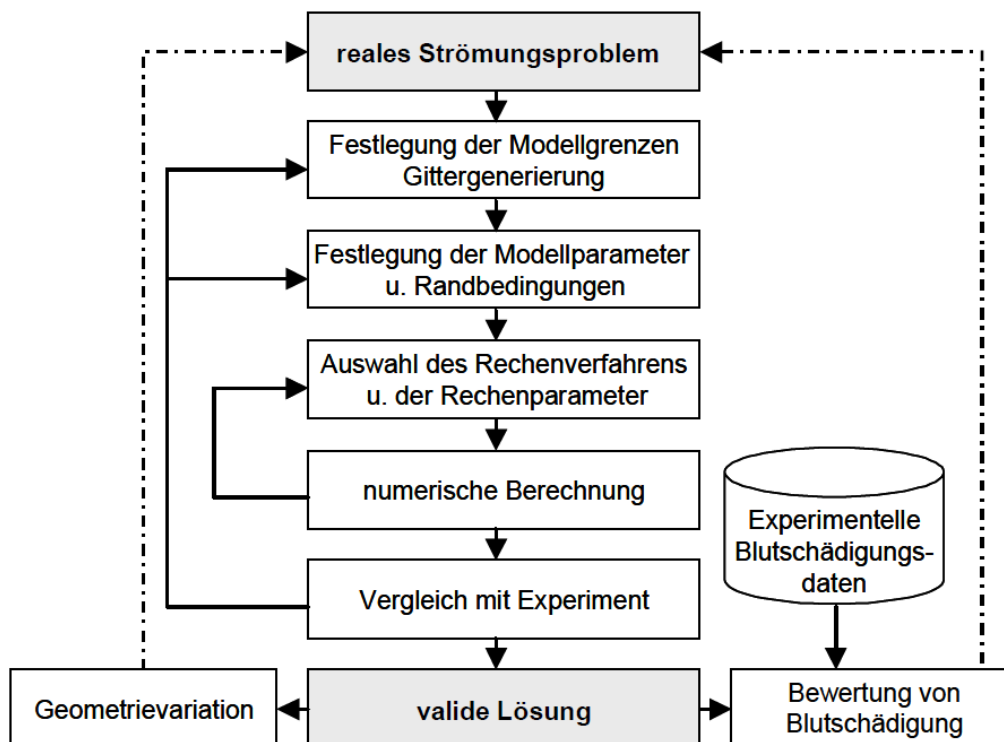


Abbildung 3 Ablauf einer CFD-Simulation [11]

Die CFD-Simulation des Blutflusses in VADs stützt sich auf die diskrete Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen (NSG) von inkompressiblen viskosen Strömungen. Diese Gleichungen erzwingen ein punktwises Gleichgewicht von linearem Impuls und Masse für die Flüssigkeit, und ermöglichen so das Lösen der unbekanntes Fluidgeschwindigkeiten (Vektor) und Drücke (skalar), die beide eine Funktion in Abhängigkeit von Raum und Zeit sind [3]. Bei der gitterbasierten Lösung der NSG wird im Allgemeinen wie folgt vorgegangen: Zunächst findet eine Definition des Problems statt (pre-processing), danach wird die Lösung der Strömung durchgeführt und am Ende werden die Ergebnisse analysiert (post-processing) [2]. Für die Diskretisierung der Navier-Stokes-Gleichungen bei Anwendungen mit komplexen 3D-Geometrien, wie VAD Hämodynamik, wird typischerweise eine Finite-Volumen- oder Finite-Elemente-Methode (FEM) gewählt. Die FEM ist eine etablierte Berechnungsmethodik im Bereich der Struktur- und Festkörpermechanik, jedoch eine relativ neue Methode in der Strömungsmechanik und bildet heute einen Bereich der aktiven Forschung in diesem Gebiet [3]. Mit FEM können Lösungsgenauigkeiten höherer Ordnung bei komplexen Geometrien erzielt werden. Die schwache oder veränderliche Struktur der FEM ermöglicht eine natürliche Benutzung von nicht-standard Zufluss und Abfluss Randbedingungen, robuste Handhabung von Strömungen in bewegten räumlichen Bereichen, einschließlich der mechanischen Komponenten in relativer Bewegung und einfache Kopplung mit den Grundgleichungen der Strukturmechanik [3].



Abbildung 4 Diskretisiertes Modell einer Zentrifugalpumpe (links) [1]

Abbildung 5 Diskretisiertes Modell einer Axialpumpe (rechts) [54]

3.3 Stabilisierte FEM der Navier-Stokes-Gleichungen [1]

Finite-Elemente-Methoden versuchen, eine Näherungslösung von partiellen Differentialgleichungen durch die Lösung einer diskretisierten Form der Grundgleichungen (1) – (2) zu finden, welche den Fluss eines isothermen, inkompressiblen Fluides in einem beschränkten Gebiet Ω_t und dem Rand Γ_t durch die Massen- und Momentenerhaltungsgleichungen darstellt:

$$\rho(\mathbf{u}_t + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} - \mathbf{f}) - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, p) = \mathbf{0} \quad \text{auf } \Omega_t \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad \text{auf } \Omega_t \quad (2)$$

ρ : Fluid Dichte ($1058 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$)

\mathbf{u} : Fluid Geschwindigkeit

\mathbf{u}_t : Ableitung der Geschwindigkeit nach der Zeit t

p : Druck

\mathbf{f} : Körper Kräfte (Schwerkraft)

Für ein Newtonsches-Fluid ergibt sich für den Spannungstensor $\boldsymbol{\sigma}$:

$$\boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, p) = -p\mathbf{I} + \mathcal{T}(\mathbf{u}) \quad (3)$$

$$\mathcal{T}(\mathbf{u}) = 2\mu\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) \quad (4)$$

$$\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u} + \nabla \mathbf{u}^T) \quad (5)$$

\mathbf{I} : Identitätstensor

\mathcal{T} : Scherspannung

μ : Viskosität ($3,5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$)

$\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})$: Dehnungsgeschwindigkeitstensor

$\nabla \mathbf{u}$: Geschwindigkeitsgradient

Die Dirichlet- und Neumann-Randbedingungen sind auf komplementären Teilmengen $(\Gamma_t)_g$ und $(\Gamma_t)_h$ des Randes Γ_t wie folgt festgesetzt:

$$\mathbf{u} = \mathbf{g} \quad \text{auf } (\Gamma_t)_g \quad (6)$$

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}, p) = \mathbf{h} \quad \text{auf } (\Gamma_t)_h \quad (7)$$

Dabei ist die Galerkin-Finite-Elemente-Methode das in der Strukturmechanik üblicherweise verwendete Verfahren. Im Rahmen der CFD-Simulation zeigen sich bei dieser Methode jedoch Stabilitätsprobleme, z. B. negative numerische Diffusion, welche zu einer verfälschten Knoten-zu-Knoten-Oszillation in der Geschwindigkeit für Advektions-dominierte Ströme führen kann. Um diese Mängel des Galerkin-Verfahrens zu überwinden wurden Verfahren wie Upwinding Systeme, Streamline-Upwind/Petrov-Galerkin (SUPG)-Methoden, Druck stabilisierte/ Petrov-Galerkin (PSPG)-Verfahren und die Galerkin-Least-Squares (GLS) Methode entwickelt. Die GLS-Methode verwendet, kombiniert die SUPG und PSPG Stabilisierungen in einem konzeptionell einfachen Term und hat gute Stabilisierungs-, Konsistenz- und Konvergenzeigenschaften.

Bei Raum-Zeit-Verfahren wird die stabilisierte Finite-Elemente-Formulierung der Grundgleichungen über den Raum-Zeit-Rand des Problems beschrieben. Die Finite-Elemente-Funktionsräume sind durch Unterteilen des Zeitintervalls $(0, T)$ in Teilintervalle $I_n = (t_n, t_{n+1})$ konstruiert, wobei t_n und t_{n+1} in einer Folge von Zeitintervallen $0 < t_0 < t_1 < \dots < t_N = T$ angeordnet sind. Bezeichnet man $\Omega_t = \Omega_{t_n}$ und $\Gamma_t = \Gamma_{t_n}$, wird das Raum-Zeit-Gebiet Q_n definiert als das Gebiet, welches von den Oberflächen Ω_n, Ω_{n+1} und P_n eingeschlossen wird, wobei P_n die Oberfläche bildet, die durch den Rand Γ_t gebildet wird, sodass $t \in I_n$ durchschreitet. Genauso wie bei Γ_t wird die Oberfläche P_n bezüglich der Dirichlet- und Neumannrandbedingungen zu $(P_n)_g$ und $(P_n)_h$ zerlegt. Weiter werden geeignete Finite-Elemente-

Interpolationsfunktionsräume für Geschwindigkeit und Druck für die Raum-Zeit im Zeitschritt n , $(S_u^h)_n$ und $(S_p^h)_n$, sowie entsprechende Gewichtungsfunktionsräume $(Y_u^h)_n$ und $(Y_p^h)_n$ gewählt:

$$(S_u^h)_n = \{\mathbf{u}^h | \mathbf{u}^h \in \llbracket H^{1h}(Q_n) \rrbracket^{nsd}, \mathbf{u}^h = \mathbf{g}^h \text{ auf } (P_n)_g\} \quad (8)$$

$$(Y_u^h)_n = \{\mathbf{u}^h | \mathbf{u}^h \in \llbracket H^{1h}(Q_n) \rrbracket^{nsd}, \mathbf{u}^h = \mathbf{0} \text{ auf } (P_n)_g\} \quad (9)$$

$$(S_p^h)_n = (Y_p^h)_n = \{p^h | p^h \in H^1(Q_n)\} \quad (10)$$

Die stabilisierte GLS Formulierung kann somit, mit gegebenem $(\mathbf{u}^h)_n^-$, gesuchtem $u^h \in (S_u^h)_n$ und $p^h \in (S_p^h)_n$, so dass $\forall \mathbf{w}^h \in (Y_n^h)_n$ und $\forall q^h \in (Y_p^h)_n$, wie folgt dargestellt werden:

$$\begin{aligned} & \rho(\mathbf{w}^h, \mathbf{u}_{,t}^h + \mathbf{u}^h \cdot \nabla \mathbf{u}^h - \mathbf{f}^h)_{Q_n} + (\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{w}^h), \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}^h, p^h))_{Q_n} + (q^h, \nabla \cdot \mathbf{u}^h)_{Q_n} \\ & + \sum_{\varepsilon=1}^{(n_{el})_n} \frac{\tau_{mom}}{\rho} \left(\rho(\mathbf{w}_{,t}^h + \mathbf{u}^h \cdot \nabla \mathbf{w}^h) - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{w}^h, q^h), \rho(\mathbf{u}_{,t}^h + \mathbf{u}^h \cdot \nabla \mathbf{u}^h - \mathbf{f}^h) - \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}(\mathbf{u}^h, p^h) \right)_{Q_n^\varepsilon} \\ & + \rho((\mathbf{w}^h)_n^+, (\mathbf{u}^h)_n^+ - (\mathbf{u}^h)_n^-)_{\Omega_n} = (\mathbf{w}^h, \mathbf{h}^h)_{(P_n)_h} \end{aligned} \quad (11)$$

Wobei $(\cdot, \cdot)_{\square}$ Skalare oder vektorwertige Skalarprodukte über das Gebiet \square und $(\mathbf{u}^h)_n^\pm = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbf{u}(t_n \pm \varepsilon)$ sind. τ_{mom} ist der Stabilisierungsparameter. Die Bewegung der Rechengrenzen wird durch eine Verformung des Gitters angepasst. Um dies durchzuführen wird die SSMU-Methode (Shear-Slip Mesh Update Method) angewandt. SSMUM erlaubt Elementen in einem dünnen Bereich des Gitters Verformung durch Scherung, gefolgt von begrenzter Neuvernetzung, wodurch sich Platz für die gewünschte Verschiebung eines Teils der Domäne, in Bezug auf einen anderen Teil, bietet.

4 Geschichtliche Entwicklung von VADs

In Deutschland wurde Ende der 50er Jahre die erste offene Herzoperation durchgeführt, „1957 führte der Mediziner [Emil Bücherl diese] [...] mit einer damals noch neuartigen Herz-Lungen Maschine in Deutschland durch. Die Herz-Lungen-Maschine kann die Pumpfunktion des Herzens sowie die Lungenfunktion für einen beschränkten Zeitraum ersetzen“ [15]. Bereits sechs Jahre nach diesem Ereignis wurde einem Patienten operativ ein VAD eingesetzt. „Mit einer Kunstherzpumpe unterstützte Michael Ellis DeBakey 1963 das Herz einer Patientin, das nach einer Herzklappenoperation nicht mehr ausreichend arbeitete. Das Kunstherz wurde über zwei Schläuche an den Blutkreislauf angeschlossen. Es pumpte Blut zusätzlich zum eigenen Herzen, damit dieses sich wieder erholen konnte. Die Pumpe konnte wieder entfernt werden. Die Patientin lebte noch elf Jahre“ [16].

Drei Jahre nach dieser Operation gab es den ersten erfolgreichen „Einsatz einer pneumatischen Pumpe [...] bei einer 33-jährigen Patientin zur Therapie eines akuten Herzversagens im Rahmen einer Herzklappenoperation“ [17]. Erst ein Jahr danach, im Jahr 1967, wurde die weltweit erste Herztransplantation durch Christiaan Barnard durchgeführt [16]. „Der erste vollständige Herzersatz erfolgte im Jahre 1969: Der amerikanische Herzchirurg Denton Cooley setzte einem 47-jährigen Schriftsteller eine künstliche Pumpe ein, die an der Stelle des Herzens arbeitete. 60 Stunden später stand ein geeignetes Spenderherz zur Verfügung; [...] [es] konnte transplantiert werden“ [16].

Das Weltweit als erstes dauerhaftes Implantat bezeichnete Kunstherz Jarvik-7 wurde 1982 einem 61-jährigen Patient durch William DeVries eingesetzt [9,15,18]. Der Patient „überlebte 112 Tage und erlitt mehrere Thrombosen, bevor er starb“ [9]. Anfang der 1980er Jahre implantierte DeVries insgesamt vier Jarvik-Kunstherzen, von diesen vier Patienten überlebten nur zwei etwas länger [18]. „Bei allen war es, mehr oder minder rasch, zu schweren Komplikationen gekommen; stets hatten sich, vor allem an den Nahtstellen zwischen der Pumpe und den Schlagadern Blutgerinnsel gebildet, die im Gefäßsystem weiterwanderten und zu Nierenschäden oder Schlaganfällen führten“ [9]. „Am 25. November 1984 wurde [...] [einem Patienten] ein

Kunstherz vom Typ *Jarvik-7* implantiert mit dem er 620 Tage überlebte und am 6. August 1986 an einem Schlaganfall verstarb“ [9].

Erstmals in Deutschland wurde 1986 das sogenannte Berliner Kunstherz, ein durch Emil Bücherl „entwickeltes, mit Druckluft betriebenes Kunstherz“ [20], einem 39-jährigen Patienten eingesetzt. Bevor dem Patienten ein Herz implantiert werden konnte überlebte dieser sechs Tage mit dem Kunstherz [15,19,29]. Im selben Jahr fand die „Klinische Einführung des linksventrikulären Herzunterstützungssystems [LVAD] HeartMate I“ [21] von der Firma Thoratec statt. Aber erst sechs Jahre danach, 1992 wurde die erste erfolgreiche Überbrückung durch dieses Gerät bis zu einer Herztransplantation erreicht [21]. Das LVAD HeartMate I wird neben dem Herzen des Patienten implantiert und übernimmt die Pumpleistung der geschwächten linken Herzkammer. Die Vorrichtung ist direkt unterhalb der Membran in den Bauch gelegt. Es wird mit der Aorta verbunden, so dass die natürliche Zirkulation und Beförderung des Blutes durch den Körper gewährleistet ist. Das HeartMate I ist ein pulsierendes LVAD. Es misst etwa vier Zentimeter im Durchmesser, weniger als zwei Zentimeter in der Tiefe und wiegt etwas mehr als ein Kilogramm. Es kann bis zu 10 Liter Blut pro Minute pumpen [23]. Im Jahr 1994 genehmigte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) das HeartMate IP, ein LVAD, zur Überbrückung bis zur Transplantation. Damit ist dieses System das erste kommerziell implantierbare LVAD in den Vereinigten Staaten. Das HeartMate IP war ein implantierbares LVAD, welches pneumatisch über eine externe elektrische Luftpumpe angetrieben wurde. In Europa erlangte das HeartMate IP im April 1994 die CE-Freigabe [24].

In dieser Zwischenzeit wurde in Deutschland 1990 im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) durch Professor Hetzer weltweit zum ersten Mal einem Kind ein Kunstherz, das sogenannte Berlin Heart, implantiert [22]. „Im März 1995 kam es am DHZB zu einer medizinischen Sensation, als das Herz eines Patienten, der unter einer dilatativen Kardiomyopathie litt, unter langzeitiger Entlastung durch ein Linksherz-Unterstützungssystem zu einer dauerhaften Erholung und letztlich Genesung geführt wurde, so dass die bereits geplante Transplantation nicht mehr notwendig war und die künstliche Pumpe wieder entfernt werden konnte“ [22]. Im November 1998 wurde am DHZB erstmals das Micromed/DeBakey Ventricular Assist Device implantiert. „Es handelt sich hierbei um eine von einer Flügelrotorschraube als Turbine angetriebene Axialpumpe, die im Gegensatz zu herkömmlichen pulsatilen Pumpen einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugt“ [22]. Ein Jahr darauf wurde am Herzzentrum NRW mit dem LionHeart die „erste Implantation eines komplett implantierbaren linksventrikulären Herzunterstützungssystems“ durchgeführt [21].

Ende der 1990er Anfang der 2000er wurde eine randomisierte, multizentrische Studie durchgeführt. 2001 wurden die Ergebnisse zu dieser Studie veröffentlicht, dabei sagten die Ergebnisse aus, dass Patienten, denen ein LVAD eingesetzt wurde höhere Überlebenschancen vorweisen, als Patienten die nur eine medikamentöse Behandlung erhalten [21]. Ebenfalls in diesem Jahr gab es eine Weiterentwicklung der LVAD. Im Herzzentrum NRW wurde erstmals das CorAide implantiert, welches ein LVAD mit einem magnetisch gelagerten Impeller ist [21]. Ein Jahr später wurde auch im DHZB solch ein LVAD implantiert. In Berlin handelte es sich um das Gerät INCOR, welches „eine Axialflusspumpe [...] [ist], deren Rotor nicht auf mechanischen Lagern, sondern gleichsam „schwebend“ in einem Magnetfeld läuft. Es gibt keinen Kontakt zum Gehäuse der Pumpe, dadurch keine Reibung, keinen Verschleiß, keine Wärmeentwicklung, kein Laufgeräusch, und es tritt ein deutlich geringerer Energieverbrauch auf“ [22].

Seit Anfang des neuen Jahrtausends stieg die Zahl der Unternehmen, die in die VAD-Forschung und Entwicklung einstiegen. So wurde 2004 am Herzzentrum NRW erstmals ein DuraHeart, ein LVAD mit einem ebenfalls magnetisch gelagerten Impeller der Firma Terumo, implantiert [21]. Der Hauptteil des DuraHeart LVAD ist eine kleine Pumpe, diese verfügt über ein Design, welches die Blutzellen schont. Bei einem implantierten DuraHeart LVAD fließt das Blut von der linken Herzkammer des Patienten einerseits direkt in den Körper und andererseits parallel durch die DuraHeart-Pumpe, die Blut aus dem Herzen entfernt und dieses durch die Aorta im Rest des Körpers verteilt [25].

2005 gab es weltweit den ersten Patienten bei dem ein VAD 1000 Tage (ca. 2,7 Jahre) implantiert blieb. Es handelte sich um das LVAD vom Typ INCOR der Berlin Heart AG und insgesamt trug der Patient dieses

Gerät 1128 Tage. Die bisher längste Lebensdauer mit einem VAD konnte mit dem Jarvik 2000 erreicht werden und betrug mehr als 7 Jahre [22]. Das LVAD Jarvik 2000 ist zwar ein System mit kontinuierlichem, nicht pulsierendem Blutstrom, wodurch ein Rotor das Blut aus der linken Herzkammer in die Aorta befördert wird, aber da hier das natürliche Herz zusätzlich dazu weiterhin eine Eigenkontraktion aufweist haben Jarvik 2000 Patienten einen Puls. Jarvik 2000 vergrößert das Blutvolumen des Herzens und unterstützt den Patienten ohne das Herz zu behindern. Die miniaturisierte Technologie der Jarvik 2000 Pumpe ist so klein, dass es in dem linken Ventrikel des Herzens implantiert wird [26]. „Beim Jarvik 2000 hat man die Energieversorgung verlagert auf einen retroaurikulären, hinter dem linken Ohr in den Schädelknochen verschraubten Stecker. Von hier aus wird ein dünnes Batteriekabel extern in eine kleine Umhängetasche mit Batterien bzw. Akkus geleitet“ [27].

2009 wurde in der Universitätsklinik Heidelberg die erste Implantation des LVAD HeartAssist 5 der Firma ReliantHeart durchgeführt [21] (weitere Details siehe Kapitel 5). „2012 erhielt das einzige, für Kinder zum Langzeiteinsatz zugelassene Assist- System Excor pediatric (Berlin Heart GmbH) in den USA die FDA-Zulassung (Humanitarian Device Exemption)“ [22].

5 Aktueller Stand der Entwicklung

5.1 Heart Mate II

Hersteller:	Thoratec
Typ:	LVAD mit Axialpumpe
Implantation:	durch eine mediane Sternotomie [29]
Aufbau:	„Die Einlasskanüle wird in die linke Herzspitze (Apex) implantiert, die Auslasskanüle über eine Gefäßprothese in die Hauptschlagader (Aorta Ascendens).“ [30]
Energieversorgung:	<ul style="list-style-type: none"> - ein flexibles Kabel verläuft durch die Bauchhaut und verbindet die Pumpe mit einem kleinen Controller außerhalb des Körpers. - der Controller wird entweder durch eine Batterie oder eine Steckdose betrieben [32]
Fluss:	bis 10 l/min [37]
CE-Zertifizierung:	2005 [31]
Besonderheiten:	<ul style="list-style-type: none"> - „Es ist so klein, dass es auch Jugendlichen implantiert werden kann.“ - „die Turbine im Inneren des U-förmigen Gehäuses [...] kann Patienten bis 130 Kilo mit ausreichend Blut versorgen. [31]
Effizienz beim Patienten:	<ul style="list-style-type: none"> - etwa 46 % der Patienten tragen das Gerät zwei Jahre lang frei von Schlaganfällen, oder Geräte Reparaturen. [32] - Blutgerinsel wahrscheinlichkeit hoch [33] - Patienten zeigen niedrigere Kreatinin-Spiegel [34]

5.2 Heart Mate III

Hersteller:	Thoratec
Typ:	LVAD Zentrifugalpumpe mit Impeller
Implantation:	intrathorakal
Aufbau:	Die Einlasskanüle liegt im linken Ventrikel, die Auslasskanüle führt zur Aorta.
Energieversorgung:	- die Pumpe ist durch die Bacudecke mit einem kleinen Controller außerhalb des Körpers verbunden und der Controller wird durch Batterien betrieben.
Fluss:	bis 12 l/min [36]
CE-Zertifizierung:	befindet sich in Tierversuchen
Besonderheiten:	„Im Rotor sind Permanentmagnete integriert, während sich im Gehäuse Spulen mit magnetischen Rückschlüssen befinden. Der Rotor bleibt somit das einzige bewegliche Teil in der Pumpe.“ [35]
Effizienz beim Patienten:	-

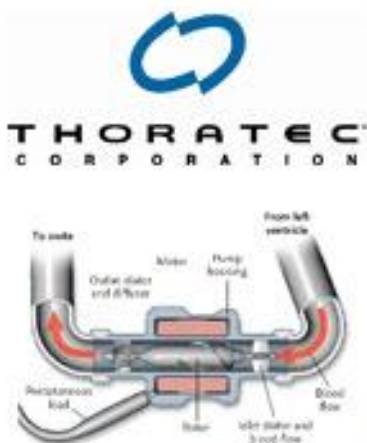


Abbildung 6 Heart Mate II (links) [11]

Abbildung 7 Heart Mate III (rechts) [12]

5.3 Synergy-System

Hersteller:	CircuLite
Typ:	LVAD mit Impellerpumpe
Implantation:	- „erfordert keine offene Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass“ - wird ähnlich wie bei einem „Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeins implantiert“
Aufbau:	„Die Einlasskanüle [...] für die Pumpe wird in einer Minithorakotomie im linken Herzvorhof platziert. Der Ausfluss-Graft [...] wird an der Arteria subclavia anastomosiert.“
Energieversorgung:	- „über ein Kabel, das unter der Haut zu einer Öffnung im Bereich der Bauchhaut geführt wird“ - „mit einem externen aufladbaren Doppelbatteriesystem und einem Controller [...], die zusammen etwa ein Kilogramm wiegen und an einem Halsband oder in einer Weste getragen werden können.“
Fluss:	bis 4,25 l/min [38]
CE-Zertifizierung:	2012
Besonderheiten:	„nach Auskunft des Herstellers weltweit kleinste Herzpumpe“
Effizienz beim Patienten:	- „Herzleistung von 3,9 auf 4,9 Liter/Minute gesteigert“ - „Wedge-Druck [...] hatte sich von 28 auf 18mm Hg verbessert“ - „Gehstrecke [...] 292 auf 412 Meter gesteigert“ - „maximale Sauerstoffaufnahme [...] verbessert“

[28]

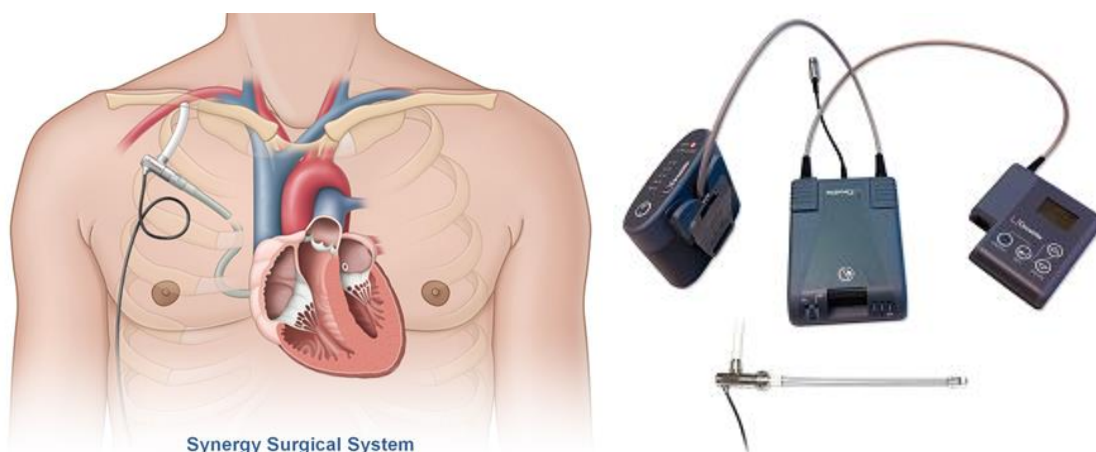


Abbildung 8 Synergy-System [13,14]

5.4 HeartAssist 5

Hersteller:	ReliantHeart
Typ:	LVAD Axialpumpe mit Impeller [40]
Implantation:	Direkt neben dem Herzen [41]
Aufbau:	<ul style="list-style-type: none"> - Einlasskanüle wird am Apex und Auslasskanüle an der Aorta implantiert. [46] - 140 ° Einlasskanüle und 60 mm Abfluss für Pädiatrische Patienten und Kleine Erwachsene - 115 ° Einlasskanüle und 90mm Abfluss für Erwachsene [42]
Energieversorgung:	Über den Controller
Fluss:	1 - 10 l/min [40]
CE-Zertifizierung:	2014 [39]
Besonderheiten:	<ul style="list-style-type: none"> - ein pulsierendes Gerät, welches sich am natürlichen Herzschlag orientiert [43] - implantierbare Ultraschall-Durchflusssonde für Live-Überwachung [45] - Controller mit Wireless Verbindung für Live-Überwachung [44]
Effizienz beim Patienten:	Studien folgen noch

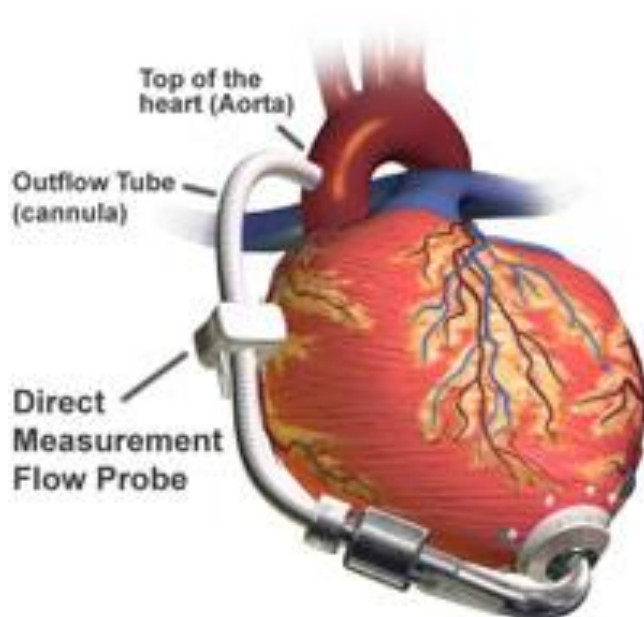
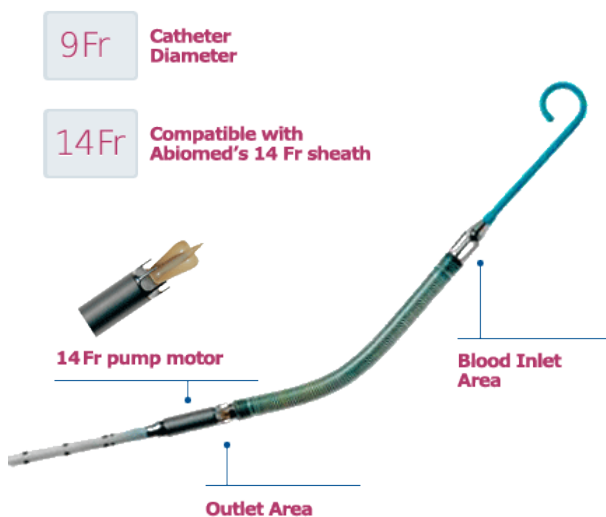


Abbildung 9 HeartAssist 5 [47]

5.5 Impella CP

Hersteller:	Abiomed
Typ:	Mikro-Axialpumpe [49]
Implantation:	Durch die Leiste in das Herz [49]
Aufbau:	Mikro-Axialpumpe die in den linken Ventrikel eingeführt wird [50]
Energieversorgung:	Über den Controller [49]
Fluss:	5 - 6 l/min [49]
CE-Zertifizierung:	(FDA 2012) [51]
Besonderheiten:	- „das kleinste Herzunterstützungssystem der Welt [...] [mit] minimal invasive[r] mechanische[r] Herzunterstützung“ [49] - „nur ein 3 mm (9F) dünnes Kabel [wird] aus dem Patienten herausgeführt“ [49]
Effizienz beim Patienten:	Studien folgen noch, erhoffte Vorteile: Verringerung der Gabe von blutverdünnenden Mitteln und Reduzierung des Infektionsrisikos



September 2012, received FDA 510(k) clearance

Abbildung 10 Impella CP [52]

5.6 C-Pulse

Hersteller:	Sunshine Heart
Typ:	Ballon Gegenpulsationstechnologie [48]
Implantation:	Über einen kleinen Einschnitt (wie bei einem Herzschrittmacher) durch die Rippen und das Brustbein oder über eine traditionelle vollständige Sternotomie. [48]
Aufbau:	Der Muffenabschnitt der Vorrichtung ist um die Aorta ascendens platziert und somit außerhalb des Blutkreislaufs angebracht [48]
Energieversorgung:	Über den Controller [48]
Fluss:	Keine Angaben
CE-Zertifizierung:	-
Besonderheiten:	<ul style="list-style-type: none"> - Einsatz von Gegenpulsationstechnologie, um die Herzleistung und den koronaren Herzblutfluss zu erhöhen und die Herzpumparbeitsbelastung zu reduzieren - Bei der Inflation des Ballons wird der Blutfluss zu den Koronararterien erhöht, bei der Deflation wird die Arbeitsbelastung am linken Ventrikel reduziert [48]
Effizienz beim Patienten:	Studien folgen noch, erhoffte Vorteile: Erleichterung von Kurzatmigkeit, erhöhte körperliche Aktivität und eine verbesserte Herzfunktion.

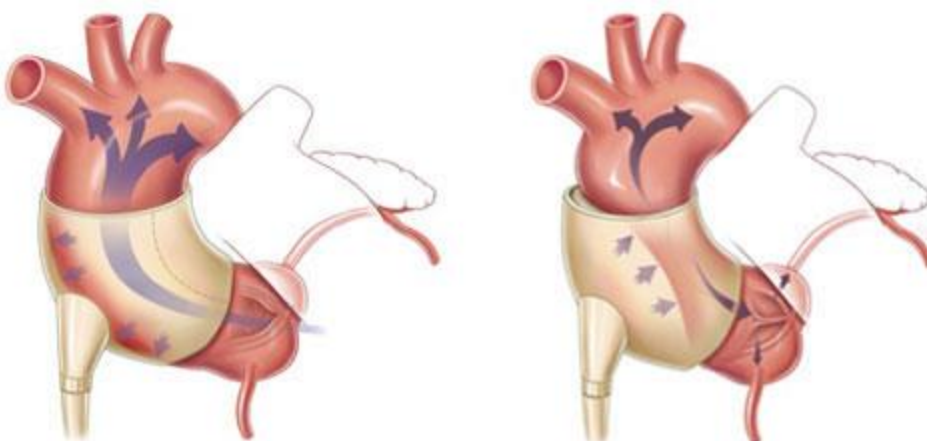


Abbildung 11 C-Pulse [53]

6 Fazit und Ausblick

Durch Zuhilfenahme von CFD-Simulationen in der Entwicklung von neuen Herzpumpen, oder bei der Optimierung und Fehleranalyse von alten Pumpen, können viele Kosten und viel Zeit eingespart werden. Weil die Simulationen bereits vor dem ersten Prototypenbau durchgeführt werden, minimiert sich die Anzahl der Experimente mit Prototypen. Dadurch verkürzt sich der Entwicklungsprozess und es wird eine frühere Markteinführung ermöglicht. Durch die genaue Analyse des Blutflusses in einer Simulation, in der die hydraulische Effizienz und Strömungsmuster ersichtlich sind, kann die strömungsinduzierten Blutschädigung abgeschätzt und verringert werden. So können in der Simulation Stagnationszonen lokalisiert und verkleinert werden, lokale Scherspannungen bestimmt und nach Bedarf, wenn Erythrozyten eine zu lange Verweildauer in diesen haben, minimiert werden. Das Optimieren dieser Analysepunkte ist innerhalb der Simulation leicht zu implementieren und dadurch ein schneller Vergleich zwischen den beiden Versionen möglich. Diesen Vorteilen gegenüber stellen sich einige Nachteile. Die CFD-Simulation selbst kann, je nach zu simulierender Struktur, sehr rechenintensiv sein und benötigt daher entsprechende Rechnerstrukturen, die eine schnelle Simulation ermöglichen. Wenn die Simulation nicht eigens implementiert wird, ergeben sich hohe Lizenzkosten, die sich erst rechnen, wenn die Simulationssoftware fast durchgängig in Gebrauch ist. Um die Richtigkeit einer Simulation zu verifizieren müssen Experimente durchgeführt werden.

Die Vorteile einer CFD-Simulation wiegen die Nachteile auf und verhelfen bei der VAD-Entwicklung zu einer Verbesserung der Leistung und führen somit dazu, dass Begleiterkrankungen reduziert werden und dass die Patienten trotz implantierter Fremdkörper im Brustkorb einen aktiven Lebensstil führen können.

Für die Zukunft der VAD-Forschung ergeben sich die Ziele, die Herzpumpen weiter zu verkleinern, die Akkulaufzeit zu erhöhen und den Blutfluss in der Pumpe zu optimieren. Eine Verkleinerung der Pumpe führt dazu, dass diese ohne externes Kontrollgerät in den Patienten eingesetzt werden können. Dadurch verringert sich das Risiko einer, da keine Verbindung aus dem Körper hinaus vorhanden sein muss. Durch diesen Schritt ist es auch wichtig, dass eine lange Energieversorgung gewährleistet wird, damit keine häufigen Eingriffe bei dem Patienten durchgeführt werden müssen. Durch die Optimierung des Blutflusses kann erreicht werden, dass die Blutschädigung auf ein Minimum reduziert wird und dadurch Blutpumpen dauerhaft im Patienten verbleiben können und somit keine Herztransplantation mehr benötigt wird.

Literaturverzeichnis

- [1] Behbahani M, Behr M, Hormes M, Steinseifer M, Arora M, Corando O, Pasquali M - A Review of Computational Fluid Dynamics Analysis of Blood Pumps - European Journal of Applied Mathematics 2009; 20(4): S. 2-8, 13-16
- [2] Fraser KH, Taskin ME, Griffith BP, Wu ZJ - The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices – Medical Engineering & Physics 2011: S. 263-280
- [3] Marsden AL, Bazilevs Y, Long CC, Behr M - Recent advances in computational methodology for simulation of mechanical circulatory assist devices - WIREs Syst Biol Med 2014: S. 1-3
- [4] <http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/herzversagen.php>
Letztes Zugriffsdatum: 10.06.14, 10:00 Uhr
- [5] <http://www.ame.hia.rwth-aachen.de/?id=170>
Letztes Zugriffsdatum: 10.06.14, 11:00 Uhr
- [6] <http://www.onmeda.de/krankheiten/herzinsuffizienz-therapie-3285-12.html>
Letztes Zugriffsdatum: 10.06.14, 11:30 Uhr
- [7] http://www.apotheken-umschau.de/Herzschwaecher/Herzschwaecher-Herzinsuffizienz-Therapie-11868_5.html
Letztes Zugriffsdatum: 10.06.14, 12:00 Uhr
- [8] <http://www.transplantation-verstehen.de/organe/herz/herzunterstuetzungssysteme.html>
Letztes Zugriffsdatum: 11.06.14, 9:00 Uhr
- [9] <https://de.wikipedia.org/wiki/Kunstherz>
Letztes Zugriffsdatum: 11.06.14, 12:46 Uhr
- [10] <http://www.handelsblatt.com/technologie/forschung-medizin/medizin/herzunterstuetzungssystem-passt-sich-koerperlicher-belastung-an-minipumpe-entlastet-krankes-herz/2477038.html>
Letztes Zugriffsdatum: 11.06.14, 9:00 Uhr
- [11] <http://www.yourlawyer.com/i/HeartMate-II-Fatal-Blood-Clots-Links.jpg>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 10:48 Uhr
- [12] <http://www.herz-lungen-maschine.de/herzunterstuetzungssysteme/rotationspumpen/119-heartmate3.html>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 10:53 Uhr
- [13] <http://www.mylvad.com/assets/general/00003600-circulite-heart.jpg>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 10:58 Uhr
- [14] <http://www.mylvad.com/assets/navimages/00003603-circulite2.png>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 10:59 Uhr
- [15] [http://www.wasistwas.de/wissenschaft/die-themen/artikel/link/0bbd34f8eb/article/das-berliner-kunstherz.html?tx_ttnews\[backPid\]=63](http://www.wasistwas.de/wissenschaft/die-themen/artikel/link/0bbd34f8eb/article/das-berliner-kunstherz.html?tx_ttnews[backPid]=63)
Letztes Zugriffsdatum: 12.06.14, 16:28 Uhr
- [16] http://www.herzstiftung.de/pdf/zeitschriften/HH3_07_Kunstherz.pdf
Letztes Zugriffsdatum: 12.06.14, 16:46 Uhr
- [17] <http://www.bridge2life.de/was-bieten-wir/informationen/unterstuetzungssysteme.html>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 12:39 Uhr

- [18] <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-13518557.html>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 13:04 Uhr
- [19] <http://bchirg.de/2001/09/zum-tod-von-emil-sebastian-bucherl/>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 13:20 Uhr
- [20] <http://www.berliner-kurier.de/archiv/prof--buecherl-tot--kunstherz-erfinder-starb-nach-einem-unfall,8259702,8096950.html>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 13:27 Uhr
- [21] <http://www.bridge2life.de/was-bieten-wir/informationen/unterstuetzungssysteme.html>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 15:50 Uhr
- [22] http://www.dhzb.de/de/ueber_uns/unsere_hauszeitung/detail/ansicht/pressetail/groesstes_kunstherz_programm_der_welt/
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:03 Uhr
- [23] <http://columbialvad.org/heartmate1.html>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 16:20 Uhr
- [24] <https://en.wikipedia.org/wiki/Thoratec#Milestones>
Letztes Zugriffsdatum: 13.06.14, 16:34 Uhr
- [25] <http://www.terumoheart.com/us/index.php/patients-caregivers/duraheart>
Letztes Zugriffsdatum: 14.06.14, 13:22 Uhr
- [26] <http://www.jarvikheart.com/basic.asp?id=21>
Letztes Zugriffsdatum: 14.06.14, 14:31 Uhr
- [27] http://www.dhzb.de/de/ueber_uns/unsere_hauszeitung/detail/ansicht/pressetail/permanent_kunstherz_jarvik_2000_erstmals_in_berlin_von_prof_hetzer_am_dhzb_implantiert/
Letztes Zugriffsdatum: 14.06.14, 14:39 Uhr
- [28] <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54549/Herzinsuffizienz-Erfolge-mit-miniaturisierter-Herzpumpe>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 13:10 Uhr
- [29] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172362>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 13:50 Uhr
- [30] http://www.herzzentrum.de/UHZ/content_uhz.aspx?ID=812
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 13:51 Uhr
- [31] http://www.deutschlandfunk.de/pumphilfe.709.de.html?dram:article_id=87697
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 13:56 Uhr
- [32] <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm201473.htm>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 14:02 Uhr
- [33] <http://www.fiercemedicaldevices.com/story/nejm-study-ties-thoratecs-heartmate-pump-blood-clots/2013-12-02>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 14:21 Uhr
- [34] https://en.wikipedia.org/wiki/Ventricular_assist_device
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 14:21 Uhr
- [35] http://darwin.bth.rwth-aachen.de/opus/volltexte/2005/1036/pdf/Kink_Thomas.pdf
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:14 Uhr

- [36] <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/herzunterstuetzungssysteme/rotationspumpen/44-vads/rotationspumpen/119-heartmate3>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:14 Uhr
- [37] <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/herzunterstuetzungssysteme/rotationspumpen/44-vads/rotationspumpen/109-heartmate2>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:14 Uhr
- [38] <http://www.pharma-zeitung.de/circulite-erhalt-ce-kennzeichnung-fur-das-synergy-4825.php>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:44 Uhr
- [39] <http://reliantheart.com/2014/05/21/relianthearts-heartassist5-achieves-european-ce-mark-which-includes-true-flow-remote-monitoring/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:55 Uhr
- [40] <http://www.herz-lungen-maschine.de/index.php/herzunterstuetzungssysteme/44-vads/rotationspumpen/177-heartassist5>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 16:55 Uhr
- [41] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/implants-above-the-diaphragm/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:05 Uhr
- [42] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/two-anatomical-fit-options/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:09 Uhr
- [43] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/pulsatility-transfer-feel-the-beat/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:14 Uhr
- [44] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/heartassistremote-monitoring/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:14 Uhr
- [45] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/flowaccurate-diagnostics/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:14 Uhr
- [46] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/implants-above-the-diaphragm/>
Letztes Zugriffsdatum: 15.06.14, 17:14 Uhr
- [47] <http://reliantheart.com/heartassist5/new-heart-assist-5/the-next-generation-lvad/>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 11:03 Uhr
- [48] <http://www.sunshineheart.com/c-pulse/>
Letztes Zugriffsdatum: 30.06.14, 17:28 Uhr
- [49] <http://www.herz-lungen-maschine.de/herzunterstuetzungssysteme/105-impella.html>
Letztes Zugriffsdatum: 30.06.14, 18:18 Uhr
- [50] <http://www.abiomed.com/products/impella-cp/>
Letztes Zugriffsdatum: 30.06.14, 18:30 Uhr
- [51] <http://www.abiomed.com/products/>
Letztes Zugriffsdatum: 30.06.14, 17:28 Uhr
- [52] <http://www.abiomed.com/products/impella-cp/>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 11:05 Uhr
- [53] <http://www.sunshineheart.com/c-pulse/>
Letztes Zugriffsdatum: 08.10.14, 11:08 Uhr

- [54] Apel J - Numerische Simulation der Strömung in Miniaturkreiselpumpen zur Blutförderung – RWTH Aachen University 2002: S. 15, 54