

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

Auswirkungen trikuspidaler Insuffizienz auf die Performance Linksventrikulärer Assist
Devices

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Claudio John Ramon Gomez Hamacher
2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

gez.:

Dekan:	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter:	Prof. Dr. med. Diyar Saeed
Zweitgutachter:	Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Horn

Für J., P. und J.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Gomez Hamacher C. J. R., Torregroza, C., Sadat, N., Schreiber D., von der Beek, J., Westenfeld, R., Knorr, I. J., Sager, M., Lichtenberg, A., Saeed, D., (2020), Impact of tricuspid valve insufficiency on the performance of left ventricular assist devices.

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Open, (Volume 4), P16-23

C. Gomez, C. Torregroza, N. Sadat, D. Schreiber, J. von der Beek, R. Westenfeld, I.J. Knorr, P. Akhyari, M. Sager, A. Lichtenberg, and D. Saeed., (April 3-6, 2019), Impact of tricuspid valve insufficiency on the performance of left ventricular assist devices. Acute and Chronic Animal Studies.

The International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 39th Annual Meeting and Scientific Sessions, Loews Meeting Complex, Orlando Florida (Poster Präsentation 631)

C. Gomez, (16.02.–19.02.2019), Does severe Tricuspid Valve insufficiency impact the performance of the left ventricular assist devices? Acute animal studies. 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), RheinMain CongressCenter, Wiesbaden (Vortrag DGTHG V179)

Zusammenfassung

Chronische Herzinsuffizienz (HF) ist eine weltweit vorherrschende Volkskrankheit deren Behandlungsmöglichkeiten sich von einer symptomorientierten medikamentösen Therapie über mechanische Unterstützungssysteme bis hin zur ultima ratio, der Herztransplantation erstrecken. Aufgrund des Ungleichgewichtes von verfügbaren gespendeten zu den benötigten Herzen kommt der Implantation von Unterstützungssystemen eine wachsende Rolle bei der Versorgung der terminalen Herzinsuffizienz zum einen als Überbrückungs-, zum anderen als Destinationstherapie zu. Aufgrund der hohen Prävalenz von trikuspidaler Insuffizienz (TI) als Komorbidität und deren Assoziation mit Rechtsherzversagen sowie schlechterem Outcome stellt sich die Frage, ob bei der Implantation des links ventrikulären assist devices (LVAD) eine simultane operative Behandlung der TI erfolgen sollte.

Diese Arbeit sollte daher untersuchen, ob eine TI unmittelbare Effekte sowohl auf die Hämodynamik des Versuchstieres als auch auf die Parameter der LVAD selbst hat. Zu diesem Zwecke wurde ein akutes Tiermodell entwickelt und untersucht. In einem ersten operativen Schritt wurde den Versuchstieren (10 Schafe) mit Hilfe von Koronar-Ligaturen (3 ± 1) iatrogen ein Herzinfarkt induziert. Nach Entwicklung einer HF (nach ca. 15 ± 5 Tagen) wurde den Tieren in einem zweiten operativen Schritt ein LVAD implantiert. Die anschließende Messung der hämodynamischen und der assist device Parameter erfolgte zum einen nach Implantation des devices, zum anderen nach der iatrogenen Trikuspidalvalvulotomie jeweils nach Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Diese beiden Zustände wurden anschließend miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich bis auf das verminderte Herzzeitvolumen (HZV) ($2 (1.38-2.8)$ l/min vs. $3.2 (1.55-3.7)$, l/min, $p=0.027$) und den erwarteten Anstieg des zentralvenösen Druckes (ZVD) ($26 (24-31)$ mmHg vs. $15 (13-25)$ mmHg, $p=0.020$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zuständen in der Hämodynamik als auch in den Pumpenparametern ergeben hat.

Die Ergebnisse implizieren, dass eine TI bei terminaler HF und erhaltener rechtventrikulärer Funktion keine signifikanten Auswirkungen auf die Arbeit der assist devices besitzt. Die beobachtete Reduktion des HZV sollte weitere Untersuchungen nach sich ziehen. (1)

Résumé

The aim of this study was to evaluate the impact of severe tricuspid valve insufficiency (TI) at the time of left ventricular assist device (LVAD) implantation on the hemodynamic and LVAD parameters in an acute ovine model.

Therefore stable heart failure (HF) was induced in 10 ovines through the application of (3 ± 1) coronary ligations. Once stable HF was obtained (after 15 ± 5 days), the animals were supported with an LVAD. Hemodynamic data and pump parameters were obtained and compared in two settings: First with LVAD in place after weaning from the cardiopulmonary bypass machine (no TI condition) and second following the induction of severe TI through resection of the tricuspid valve (TI condition).

There were no statistically significant differences in the hemodynamic and pump parameters between TI condition and no TI conditions except for lower cardiac output (CO) in the TI condition (2 (1.38-2.8) L/min vs. 3.2 (1.55-3.7), L/min, $p=0.027$) and the expected greater central venous pressure (CVP) in the TI condition (26 (24-31) mmHg vs. 15 (13-25) mmHg, $p=0.020$). A median pump flow of 2.8 (2.45-3.75) L/min versus 2.9 (2.75-3.8) L/min in the TI condition and no TI condition was documented ($p=0.160$). Results from this acute animal study suggest that severe TI in HF with preserved right ventricular function does not have significant impact on the LVAD pump parameters. The observed reduction in cardiac output may warrant further investigations, especially under loading conditions. (1)

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BiVAD	Biventrikulärer Assist Device
BNP	B-type Natriuretisches Peptid
CO	Cardiac Output
CPB	Kardiopulmonarer Bypass
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CVP	Central Venous Pressure
ECLS	Extrakorporaler Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HF	Herzinsuffizienz/Heart Failure
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTx	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
KI	Kontraindikation
LVAD	Links Ventrikulärer Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical Circulatory Support
mPAP	Mittlerer Pulmonalarterieller Druck
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAPi	Pulmonary Artery Pulsatility index
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
RV	Rechter Ventrikel
RVAD	Rechtsventrikulärer Assist Device
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TTVI	Transcatheter Tricuspid Valve Intervention
TVR	Trikuspidalklappen Rekonstruktion
VAD	Ventrikulärer Assist Device
ZVD	Zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Geschichtliche Einführung	1
1.2 Herzinsuffizienz.....	2
1.3 Trikuspidale Insuffizienz	8
1.4 Ventrikuläre Assist Devices.....	9
1.4.1 Einteilung der Ventrikulären Assist Devices.....	9
1.4.2 VAD-Generationen im Wandel der Zeit.....	10
1.4.3 Indikation der mechanischen Kreislaufunterstützung	11
1.4.4 Links Ventrikulärer Assist Device.....	14
1.5 Herz-Lungen-Maschine	15
1.6 Tiermodell.....	17
1.6.1 Tiermodell in der Spezies Schaaf	17
1.6.2 Induktion der Herzinsuffizienz	17
1.6.3 Definitionskriterien der Herzinsuffizienz	18
1.7 Ziel der Arbeit.....	19
1.7.1 Tierversuch	19
2 Publikation	20
3 Diskussion	21
3.1 Limitationen.....	25
3.2 Schlussfolgerung.....	27
4 Literatur und Quellenverzeichnis	29

1 Einleitung

1.1 Geschichtliche Einführung

Die Entwicklung der ersten Kreislaufunterstützungssysteme verlief parallel zur Erforschung der Herztransplantation, da sich beides mit Behandlung einer kompromittierten Herzleistung auseinandersetzte. Die Entwicklung der ersten Herz-Lungen-Maschine und deren erster erfolgreicher Einsatz im Jahre 1953 bei einem Eingriff am offenen Herzen war ein Meilenstein und zeigte erstmals, dass der Mensch temporär durch eine Maschine mit einer Blutzirkulation versorgt werden konnte. (2) Dies bahnte den Weg zur Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung in der Kardiochirurgie.

1963 berichteten Lotta et al. erstmalig über die Verwendung einer künstlichen intrathorakalen Pumpe bei einem Patienten im kardiogenem Schock nach Aortenklappenersatz, welche diesen für vier Tage unterstützte. (3)

1966 gelang DeBakey erstmals der HLM-Einsatz und die konsekutive Entwöhnung einer Patientin von der Kreislaufunterstützung nach Doppelklappenersatz bei Postkardiotomieherzversagen. (4) Nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation von Dr. Barnard 1967 wurden den Unterstützungssystemen zunehmend die Rolle einer Überbrückungstherapie bis zu einer Herztransplantation zugeordnet (Bridge to Transplantation). (5,6) Die Weiterentwicklung der Immunsuppressiva und der dadurch zunehmend konsolidierte Erfolg der Herztransplantation führten temporär zu einem Stillstand der Forschung an Unterstützungssystem und führte Mitte der 1980er Jahre zu einem Mangel an Spenderorganen. (7) Der Fokus wurde im Folgenden wieder auf die Entwicklung von Systemen gelegt, welche den Patienten bis zur Transplantation unterstützen. (8) 1984 berichteten Portner et al. erstmals über eine erfolgreiche Herztransplantation (HTx) nach Verwendung eines LVAD. (9) In Deutschland gelang die erste Bridge to Transplantation im Jahr 1989 im Herzzentrum NRW. Im Jahr 1994 erhielt das HeartMate der Firma Abbott als erstes LVAD die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA). (9) Die weitere Entwicklung und zunehmende Verkleinerung der Geräte führte in der Folge zu einem einfacheren ambulanten Management und einer Steigerung der Lebensqualität. Durch die REMATCH Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten, welche mit einem Unterstützungssystem behandelt wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber den nur medikamentös Behandelten haben. (10) Aufgrund

dieser Daten wurden LVADs als definitive Organersatztherapie von der FDA zugelassen. Durch das immer besser werdende Verständnis der Herzinsuffizienz, die Verbesserung der Patientenselektion, der chirurgischen Technik, der LVAD-Technologie, des Komplikationsmanagements und der postoperativen Behandlung haben sich LVADs so weiterentwickelt, dass sie eine zuverlässige Behandlungsalternative für Patienten mit HF sind. (11)

1.2 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz (HF) ist ein klinisches Syndrom, welches Symptome wie u.a. Kurzatmigkeit oder periphere Ödeme aufweist. HF wird durch strukturelle oder funktionelle Veränderungen des Herzens verursacht und resultiert letztendlich in veränderten intrakardialen Druckverhältnissen, veränderten Füllungsvolumina der Ventrikel und einem ungenügenden Herz-Zeit-Volumen.

Aufgrund einer wachsenden und alternden Weltbevölkerung bei besser werdender Behandlung, auch der zu Grunde liegenden Pathologie, nimmt die Prävalenz von HF zu. (12,13) HF ist die häufigste Aufnahmediagnose im Krankenhaus bei Patienten über 65 Jahre bei schätzungsweise 26 Millionen betreffenden Menschen weltweit. (13,14). Die Belastung, die dadurch auf dem Gesundheitssektor lastet, ist enorm. Bei einer Prävalenz von 6 Millionen Amerikanern von 2015 bis 2018 kostete bereits 2012 die Versorgung der HF-Erkrankten 30,7 Milliarden Dollar. (15) Hochrechnungen gehen von einem weiteren Kostenanstieg auf 69,8 Milliarden Dollar im Jahre 2030 aus. (15) Die mehrfache Hospitalisierung der Patienten ist häufig (53,6% der Patienten mehr als dreimal), wobei der Einfluss der ggf. vorhandenen Komorbiditäten berücksichtigt werden sollte. (16) Laut Marengoni et. al hat ein Patient mit HF im Mittel 2,6 Komorbiditäten und nur in 2,1% der Fälle keine. (17) In Deutschland ist die HF ebenfalls der häufigste Grund für die Hospitalisierung und die dritthäufigste Todesursache nach chronisch ischämischer Herzkrankheit und akutem Myokardinfarkt. (18)

Patienten mit akuter HF imponieren klinisch sofort. Patienten, welche eine undiagnostizierte, weil asymptomatische, HF haben, können in Studien schwer erfasst werden und somit ist die Dunkelziffer hoch. Van Riet et. al konnten in ihrer Metaanalyse zeigen, dass HF bei Menschen über 60 Jahren mit einer Prävalenz von 11,8% (4,7-13,3%), wobei HF mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) häufiger als mit reduzierter (HFrEF) (4,9% zu 3,3%) auftritt. (19) Neu diagnostizierte akute HF geht mit einer

schlechten Prognose einher. 81% der Patienten überleben einen Monat, 62% ein Jahr.(20). Im Vergleich von HFpEF mit HFrEF bei chronischen HF-Patienten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit HFrEF häufiger jünger waren (64 zu 69 Jahren), häufiger männlich (78% zu 52%) und häufiger ein Herzinfarkt zu Grunde lag (49% zu 24%). Die 1-Jahres-Mortalität lag bei HFrEF bei 8,8% und bei HFpEF bei 6,3%. Prädiktoren für die Mortalität waren NYHA-Stadium (s.u.), chronische Niereninsuffizienz und das Alter. (21) Herzinsuffizienz beeinträchtigt die Lebensqualität der Erkrankten aufgrund der Manifestation an verschiedenen Organsysteme und der daraus resultierenden unterschiedlichen Symptome. (22)

Die Ätiologie von HF ist multifaktoriell und die Pumpfunktion kann multikausal eingeschränkt sein. Sie kann z.B. durch systolische Ventrikelfunktionsstörung eintreten, bedingt durch koronare Herzkrankheit, nach Myokardinfarkt, bei Myokarditis oder aufgrund eines erhöhten Pumpwiderstandes, bedingt durch etwa arterielle Hypertonie oder Klappenvitium, Lungenarterienembolie oder Herzrhythmusstörungen. (23,24) Um eine HF richtig behandeln zu können ist es obligat, die zu Grunde liegende Pathogenese richtig zu identifizieren.

Symptome der HF sind äußerst divers und multiple Erkrankungen können diese verursachen. Typische Symptome umfassen Kurzatmigkeit, Orthopnoe, verminderte Leistungsfähigkeit, Fatigue oder periphere Ödeme.

HF kann auf verschiedene Arten gegliedert werden, z.B. nach subjektiven symptomatischen Beschwerden wie in der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association), welche von Stadium I bis IV reicht. (25)

NYHA-Klassifikation:

- **Stadium I:** keine Einschränkung der Belastbarkeit, keine Limitationen oder Symptome bei diagnostizierter Herzkrankheit
- **Stadium II:** Einschränkung bei mittelschwerer körperlicher Aktivität
- **Stadium III:** Einschränkung bei leichter körperlicher Anstrengung
- **Stadium IV:** Symptomatik in Ruhe ggf. Bettlägerigkeit

Das American College of Cardiology (ACC) sowie die American Heart Association (AHA) gliedern weiter in vier objektivierbare Stadien (A-D). (25)

AHA/ACC-Klassifikation:

- **Stadium A:** Risiko für HF erhöht, keine Symptome kein objektiver Beweis für strukturelle Herzschädigung oder Biomarker, keine Belastungsgrenze
- **Stadium B:** keine Symptome oder Zeichen von HF bei beginnenden Zeichen des Verlust von struktureller Integrität des Herzmuskels oder erhöhten Füllungsdrücken oder vorhandenen Biomarkern wie BNP
- **Stadium C:** Strukturelle Schädigung des Herzmuskels mit ausgeprägten oder früheren Symptomen der HF
- **Stadium D:** starke Symptome der HF, Ruhesymptomatik, wiederholte Hospitalisierungen

Diese beiden Einteilungen werden oft miteinander kombiniert. Ein Patient mit NYHA IV und AHA Stadium A, hat somit beispielsweise Anginasymptomatik, aber angiographisch blande Koronararterien.

Die **European Society of Cardiology (ESC)** teilt diagnostisch nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ein: Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF), Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction (HFmrEF) oder Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF). Bei diesen drei Einteilungen müssen immer Symptome und Prodromi von Herzinsuffizienz vorhanden sein: (23)

- **HFrEF:** $LVEF \leq 40\%$
- **HFmrEF:** $LVEF = 41-49\%$
- **HFpEF:** $LVEF \geq 50\%$
 - echokardiographischen Veränderungen der Anatomie oder Laborauffälligkeiten wie erhöhtes BNP (Brain natriuretic peptide) oder NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)

Bei längerer Krankheitsdauer und Fortschritt der Erkrankung ist ein sukzessiver Übergang von HFpEF über HFmrEF zu HFrEF zu erwarten und häufig.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Unterteilung nach betroffenem Herzanteil:

- **Linksherzinsuffizienz** oder

- **Rechtsherzinsuffizienz** oder
- **Globalinsuffizienz**

Eine Unterteilung nach Verlauf:

- **Akute HF**, plötzlich nach zum Beispiel Herzinfarkt
- **Chronische HF**, welche sich über Monate oder Jahre entwickelt

Unterteilung nach Zustand der HF:

- **Kompensiert**
- **Dekompensiert**

Oder zuletzt eine Funktionelle Unterscheidung:

- **Systolisch**
- **Diastolisch**

Chronische HF beschreibt Patienten, welche eine bereits bestätigte Diagnose von HF erhalten haben, oder deren Symptome sich sukzessive ausprägten. Sollte sich die chronische HF graduell oder akut verschlechtern, wird diese als dekompensiert bezeichnet und führt zu Hospitalisierungen. Die akute HF hingegen hat einen schnellen Symptombeginn, meist mit Hospitalisierung und bei erstmaligem Ereignis schneller Differenzialdiagnostik. Die akute HF kann auch bei bekannter chronischer HF als Dekompensation auftreten.

Eine funktionelle Unterscheidung in systolische und diastolische HF ist, wie oben bereits erwähnt, ebenso möglich. Bei der systolischen HF herrscht eine muskuläre Insuffizienz durch Verlust von Kardiomyozyten vor, welche zu einer geringeren Perfusion des systemischen Kreislaufes und somit zunächst zu einem Vorwärtsversagen führt. Kompensatorisch kommt es zu einer vermehrten renalen Aufnahme von Wasser und infolgedessen zu einem Blutrückstau vor dem Herzen (Rückwärtsversagen). Bei der diastolischen HF ist eine insuffiziente Ventrikelfüllung aufgrund mangelnder Relaxation des Muskels und daraus folgenden verringerten Schlagvolumina der Auslöser. Dies bedingt wiederum ebenfalls zunächst ein Vorwärts- und schließlich Rückwärtsversagen. (26,27)

Die Symptomentwicklung unterscheidet sich je nach Ätiologie in ihrer Schnelligkeit,

Akuität und Stärke. Die Symptomkomplexe sind vielfältig und reichen von Dyspnoe, Tachypnoe (Rückwärtsversagen) bis hin zu zerebraler Minderperfusion und Schwächegefühl (Vorwärtsversagen).

Beginn des diagnostischen Prozesses und Basis der Diagnostik sind Anamnese (z.B. Vorerkrankungen, Familienanamnese) und körperliche Untersuchung (z.B. periphere Ödeme, dritter Herzton, hepatojugulärer Reflux). Es folgen apparative Diagnostik mit Echokardiographie, Elektrokardiogramm (EKG), Röntgen Thorax, ggf. Stressechokardiographie, Myokardbiopsie, Koronarangiographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie sowie laborchemische Diagnostik, neben anderen Parametern BNP, NT-proBNP, Blutbild, Leber und Nierenwerte zur Bestätigung der Diagnose und Ätiologie und/oder zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen. (23) Es folgt anschließend die Zuordnung in die oben genannten Gruppen.

Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz ist die Linderung oder Beseitigung der Symptome nach Möglichkeit durch eine Kausaltherapie vorrangig.

Die Empfehlung von Steigerung der Belastbarkeit, durch körperliches Training bei stabiler HF oder gegebenenfalls Atemtraining bei dekompenzierter HF, Lebensstiländerungen, wie zum Beispiel eine Reduktion des Körpergewichtes mit zusätzlicher Umstellung der Ernährung, Risikofaktorbeseitigung oder -senkung des kardiovaskulären Risikoprofils, bei Herzinfarkt als eine der Hauptursachen für HF, werden meist gefolgt von der Einleitung einer medikamentösen Therapie. (28) Es konnte zwar nicht gezeigt werden, dass körperliches Training die Mortalität von HF senkt, wohl aber zu einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten führt und demzufolge jeder chronische HF Patient einem körperlichen Training zugeführt werden sollte. (29–31)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren lassen sich in behandelbare und nicht behandelbare einteilen: (15,25,32)

- Arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämie
- Bewegungsmangel
- Ungesunde Ernährung

Unveränderbar bleiben als Risikofaktor:

- Lebensalter
- Genetische Prädisposition
- Männliches Geschlecht

Risikofaktoren von geringerer Relevanz sind z.B. obstruktives Schlafapnoesyndrom, chronische Niereninsuffizienz, Alkoholmissbrauch oder chronische Entzündungszustände wie beispielsweise Rheuma.

Bei der medikamentösen Therapie kommen verschiedene Substanzklassen mit verschiedenen Ansatzpunkten zum Einsatz, welche singulär oder gegebenenfalls in Kombination je nach Symptomschwere zur Anwendung kommen, zum Beispiel: (23)

- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitoren
- Aldosteronantagonisten
- Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin Blocker
- Beta-Blocker
- Diuretika
- Digitalis
- SGLT-2 Blocker
- I_f -Kanal Blocker (Ivabradin)

Dabei weisen Diuretika und Digitalis eine symptomverbessernde und ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Aldosteronantagonisten und SGLT-2 Blocker mortalitätssenkende Wirkung auf.

Bei Symptompersistenz unter Ausschöpfung dieser Möglichkeiten wird gegebenenfalls eine invasive Therapie begonnen wie z.B. eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), eine Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD), oder Koronarrevaskularisation durch perkutane transluminale Koronar-Angioplastie (PTCA) oder per Bypass Operation.

Bei terminaler Herzinsuffizienz und einer nicht zufriedenstellenden Linderung der Symptome muss gegebenenfalls eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden, welche bis heute der Goldstandard in der Behandlung der terminalen HF ist. Aufgrund

einer Dysbalance zwischen verfügbaren gespendeten Organen und ihrer Nachfrage gewinnt die Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz oder akuten kardialen Dekompensation durch mechanische Kreislaufunterstützungssysteme, z.B. venovenöse extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO), venoarterielle extrakorporalen Life Support (ECLS) oder linksventrikuläre assist devices (LVAD) in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. (33) LVADs werden aufgrund der oben genannten Organspendeproblematik zunehmend auch als Destinationstherapie und nicht nur als Überbrückungstherapie bis zur Transplantation oder als Überbrückung bis zur Genesung verwendet (s.u.). (34) Der Anteil der in den USA insgesamt implantierten LVADs als Destinationstherapie wuchs von 2% im Jahre 2008 auf 49% im Jahre 2017 an. (15)

1.3 Trikuspidale Insuffizienz

Topilsky et al. konnten zeigen, dass 0,55% der Bevölkerung an einer TI leiden, diese im Alter zunimmt und bei Frauen häufiger ist als bei Männern. (35) Funktionelle oder sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienz ist die häufigste Art der Trikuspidalklappeninsuffizienz ($\geq 90\%$). (36) Sie kann sich als ein Resultat von entweder univentrikulärem oder biventrikulärem Herzversagen entwickeln. Weniger häufig auch als Folge eines hohen pulmonalarteriellen Drucks. Ihnen ist gemein, dass sie die sukzessive Dilatation des Trikuspidalklappenannulus bewirken. Auch ist eine TI durch die Kabel eines implantierbaren ICD oder eines Schrittmachers möglich, da diese einen bündigen Schluss der Klappensegel verhindern. Sie ist häufig bei Patienten mit HFrEF und mit schlechterer Überlebensrate assoziiert. (37)

Eine primäre Genese ist dementsprechend seltener und bedingt z.B. durch Endokarditiden oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Erste Hinweise für die Diagnostik liefert die Auskultation gefolgt von der Echokardiographie mit verschiedenen Kriterien (z.B. qualitativ bzgl. Klappenauflagerungen oder quantitativ bzgl. rechtsatrialer und/oder -ventrikulärer Vergrößerung).

Unspezifische Hinweise auf Klappenvitien liefern noch Röntgen-Thorax sowie Veränderungen im EKG, wie ein P-pulmonale. Die Behandlung des Vitiums erfolgt primär medikamentös (analog der der Herzinsuffizienz). Allerdings kann auch eine kausale Therapie wie die Herzklappenrekonstruktion (Anuloplastie) oder ein

prothetischer Herzklappenersatz erfolgen. Dabei ist die Anuloplastie dem Ersatz vorzuziehen. (36,38) Mechanische und biologische Klappen liefern ähnliche Langzeitergebnisse. (39)

Ein minimalinvasiver Eingriff über einen Katheter-Klappenersatz (TTVI; Transcatheter Tricuspid Valve Intervention), so wie er bei der Aortenklappe (TAVI; Transcatheter Aortic Valve Implantation) durchgeführt wird, befindet sich aktuell in Erprobung, wobei Taramasso et al. bereits zeigen konnten, dass die TTVI eine höhere Überlebens- und geringere Rehospitalisierungsrate für HF zeigte als eine medikamentös therapierte Vergleichsgruppe. (40)

1.4 Ventrikuläre Assist Devices

1.4.1 Einteilung der Ventrikulären Assist Devices

Ventrikuläre Assist Devices (VAD) übernehmen eine Unterstützungsfunktion für das angeschlagene Herz und halten den systemischen und/oder pulmonalen Blutkreislauf aufrecht. Dabei werden diese im Herzen implantiert und ersetzen dieses nicht wie z.B. das Total Artificial Heart.

Die VADs sind klassifizierbar nach:

- **Ort der Pumpe:**
 - **Extrakorporal;** außerhalb des Patienten befindlich
 - **Parakorporal;** am Körper des Patienten befindlich
 - **Intrakorporal;** im abdominellen oder thorakalem Raum befindlich
- **Ort der Unterstützung:**
 - **Univentrikuläre** (RVAD {Rechtsventrikulärer Assist Device} /LVAD) oder
 - **Biventrikuläre** (BiVAD) Systeme.
- **Antriebstechnik:**
 - **Pneumatisch**
 - **Elektromechanisch**
 - **Elektrohydraulisch**
- **Pumpenfunktionsprinzip:**
 - **Verdrängungspumpen** (pulsatiler Fluss)
 - **Rotationspumpen** (continouus, kontinuierlicher Fluss)

- **Generation:**
 - **Erste**
 - **Zweite**
 - **Dritte**

1.4.2 VAD-Generationen im Wandel der Zeit

Die Entwicklung der Ventrikulären Assist Devices begann in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts und hat mittlerweile zwei Generation durchlaufen bis zur aktuellen dritten. Mit jeder neuen Generation gingen Veränderungen in Pumpe, Größe und Funktion einher. (41)

Die erste Generation von VADs war als Bridge to transplant für die längere Unterstützung des Herzens vorgesehen. Sie waren mit pulsatischen Pumpen ausgestattet. Es wurde von einer Energieversorgung mit komprimiertem Gas Abstand genommen, welche die ersten entwickelten Unterstützungsmaschinen, wie z.B. die HLM von DeBakey aufwiesen, und auf einen elektrischen Betrieb umgestellt. Gegenüber den sperrigen Gaskompressoren ermöglichte dies den Patienten das Tragen der Stromversorgung mittels Batterie am Körper, was Mobilität und Lebensqualität deutlich verbesserte. Als Beispiele sind hier das HeartMate VE oder XVE, sowie das Novacor zu nennen. (42,43) Die VAD der ersten Generation hatten im Vergleich zu den Folgegenerationen die höchsten Komplikationsraten und waren unterlegen hinsichtlich ihrer Langlebigkeit.

In der zweiten Generation wurden die pulsatischen Pumpen gegen kontinuierlich pumpende ersetzt, welche somit einen konstanten, nicht-diskontinuierlichen Blutfluss erzeugen. Dies ermöglichte ein kleineres Design der Geräte und somit niedrigeres Gewicht, was die Implantation der Devices nun auch supradiaphragmal ermöglichte. (44,45) Der Wechsel der Pumpentechnik und die Verfeinerung der Mechanik erzielte weniger Materialermüdung und -versagen, was eine längere Versorgung der Patienten mit dem Device ermöglichte. Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse oder Hämolyse traten jedoch weiterhin auf. Beispiele für VAD der zweiten Generation sind der MicroMed DeBakey VAD, der Jarvik 2000 oder der HeartMate II. (9)

Die folgende dritte Generation beinhaltet beispielsweise den Heartware HVAD und den HeartMate III.

Bei diesen handelt es sich ebenfalls um kontinuierlichen Fluss produzierende Zentrifugalpumpen. Der technische Fortschritt und Weiterentwicklung ermöglichte die

Reduktion der Scherkräfte im Pumpenbereich. Durch die magnetische und nicht mehr mechanische Aufhängung des Rotors im Gerät, verringerte sich die Hämolyse, die Thrombozytenaktivierung gleichermaßen sowie die dadurch bedingten Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse oder Blutungen enorm. Die Verwendung von Zentrifugalpumpen ermöglicht eine eher tangential Flussrichtung des Blutes, weniger Geschwindigkeit des Rotors und somit ein Verringern der Scherkräfte innerhalb der Pumpen im Vergleich zu den axialen. Im Vergleich zu den Vorgeneration erfolgte eine weitere Reduktion der Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen, Blutung und Pumpenthrombose. Es verbesserte sich weiterhin die Haltbarkeit und Größe der Devices. (41)

1.4.3 Indikation der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die Indikation für mechanische Unterstützungssysteme ist bei terminaler HF bei einem NYHA Stadium von III-IV (American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) Stadium D) sowie im kardiogenen Schock gegeben.

Mögliche Varianten des Einsatzes sind die Destinationstherapie, die Bridge to Recovery, die Bridge to Transplantation, Bridge to Candidacy sowie Bridge to Decision.

- **Bridge to Decision:** Eine temporäre Implantation von z.B. ECMO bis zur Stabilisierung des Patienten im Kardiogenen Schock, um ggf. andere mechanical circulatory support Systeme (MCS) zu diskutieren.
- **Bridge to Candidacy:** Eine temporäre Implantation eines Devices, bis sich die Organfunktion gebessert hat und der Patient für eine Transplantation geeignet ist.
- **Bridge to Transplantation:** Sie wird eingesetzt, wenn aufgrund einer terminalen HF, welche medikamentös austherapiert ist, eine Herztransplantation (HTx) indiziert ist, und um weitere konsekutive Schäden auf andere Organe wie Leber oder Niere sowie das Risiko eines Versterbens vor Erhalt des Organs zu minimieren.
- **Bridge to Recovery:** Der Assist Device wird temporär implantiert z.B. bei Transplantatabstoßung oder Lungenarterienembolie, um die Herzpumpfunktion zu entlasten und dem Organ Zeit zu geben, sich zu erholen. Die Dauer bis zur

Explantation kann sich von Tagen bis Monate belaufen und hängt von der Schädigung des Muskels sowie der Ätiologie der Erkrankung ab.

- **Destinationstherapie** wird eingeleitet, wenn eine HTx aufgrund von Kontraindikationen (KI) wie z.B. Alter oder maligner Grunderkrankung nicht durchgeführt werden kann und die HF sich therapierefraktär zeigt. (9,23,25)

Die Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Profile wurden entwickelt, um Patienten auf Ihre Eignung für eine Versorgung mit einer mechanischen Unterstützung und deren Zeitpunkt zu prüfen. (46) Durch Sie ist auch eine Aussage zur Prognose und Risikoeinschätzung von Patienten vor Herztransplantation oder MCS Device Implantation möglich.

Nach ESC Guidelines Tabelle 14: (23)

- **Profil I:** Kritischer kardiogener Schock; Patienten mit lebensbedrohlicher Hypotension trotz Inotropikatherapie, kritischer Organ-Minderperfusion
 - Definitive Intervention innerhalb von Stunden
- **Profil II:** Fortschreitende Verschlechterung; Patienten, welche sich trotz Inotropika verschlechtert mit Volumenbilanzierungsstörungen oder verminderter Nierenfunktion
 - Definitive Versorgung in Tagen
- **Profil III:** Stabil unter Inotropika oder inotropikaabhängig; Patient mit stabilem Blutdruck, Organfunktion und kontrollierten Symptomen unter Inotropika oder MCS, aber nicht entwöhnungsfähig
 - Definite Versorgung elektiv innerhalb von Wochen/Monaten
- **Profil IV:** Wiederkehrende Herzinsuffizienz; Patienten haben Ruhesymptomatik oder Symptomatik während Alltagstätigkeiten
 - Definitive Versorgung elektiv innerhalb von Wochen/Monaten
- **Profil V:** Ans Haus gebunden; Patienten, welche sowohl in Ruhe als auch im Alltag keine Probleme haben, keine Herzinsuffizienz-Symptomatik
 - Variabler Zeitpunkt der Versorgung

- **Profil VI:** Anstrengungsintolerant; keine Probleme bei Alltagstätigkeiten und leichten Anstrengungen außerhalb des Hauses, aber mit meist schneller Erschöpfung
 - Variabler Zeitpunkt der Versorgung
- **Profil VII:** Fortgeschrittene Herzinsuffizienz Symptomatik; Patienten ohne Alltagseinschränkung, mit Belastbarkeit bis zur milden Anstrengung
 - HTx oder MCS ggf. nicht indiziert

Vor Implantation der mechanischen Kreislaufunterstützung ist es unabdingbar, absolute Kontraindikationen wie zum Beispiel Sepsis, Medikamenten- oder Alkoholabusus, eingeschränkte Lebensdauer, mangelnde Compliance seitens des Patienten abzuklären und auszuschließen. (9,23)

Die Implantation der Devices weist ebenfalls mögliche Komplikationen auf, wovon die Infektion die häufigste darstellt. Des weiteren sind perioperative Blutungen, Gerinnungsstörungen, durch die Pumpenoberfläche induzierte Verbrauchskoagulopathie, thrombembolische Ereignisse sowie eine durch die Pumpe verursachte Hämolyse zu nennen. (47–49) Hinzu kommen noch respiratorische Insuffizienz, ventrikuläre und atriale Arrhythmien, Rechtsherzinsuffizienz und Nierenversagen. (50)

Ein postoperatives Rechtsherzversagen durch erhöhten Rückfluss zum Herzen und verminderte Kontraktilität des rechten Ventrikels (RV) ist möglich. Durch den kardiopulmonalen Bypass (HLM) ist ein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes, insbesondere bei hohen Infusions- oder Transfusionsvolumina möglich, und somit die Erhöhung der Nachlast des RV. Zuletzt müssen noch technisch bedingte Fehlfunktionen sowie Materialverschleiß bei den MCS berücksichtigt werden.

Für die Indikationsstellung der Implantation nach ESC-Guidelines (vgl. Tabelle 16) sollte ein Patient neben der Ausreizung der medikamentösen Therapie, und der Absenz von Kontraindikation noch mindestens einen der folgenden vier Punkte aufweisen: (23)

- LVEF <25% und Unfähigkeit, HF-Training zu betreiben oder, wenn kardiopulmonales Training möglich ist, ein Sauerstoffspitzen-Verbrauch von <12mL/kg/min und/oder <50% des vorhergesagten Wertes vorhanden ist

- ≥ 3 HF bedingte Krankenhauseinweisungen im letzten Jahr ohne anderen möglichen Grund
- Angewiesenheit auf Inotropika oder temporäre MCS
- Progressive Endorgandysfunktion (Verschlimmerung renaler und/oder hepatischer Funktion, Typ II pulmonale Hypertension, Herzkachexie) verursacht durch zu geringe Perfusion und nicht adäquaten niedrigen ventrikulären Füllungsdruck (pulmonalkapillären Wedgedruck $\geq 20\text{mmHg}$ und systolischen Blutdruck $\leq 90\text{mmHg}$ oder Cardiac Index $\leq 2\text{L/min/m}^2$).

Eine Präimplantationsevaluation des Herzens mit ggf. u.a. Rechtsherzkatheter, Echokardiographie, Koronarangiographie, aber auch anderer Organsysteme wie Nieren- und Leberfunktion als Prädiktoren für schlechteres Postimplantations-Outcome sollte erfolgen. (51)

1.4.4 Links Ventrikulärer Assist Device

Der am häufigsten implantierte Device ist der linksventrikuläre. In dieser Arbeit wurde der HeartWare HVAD verwendet. Es handelt sich um ein intrakorporales System, welches im Perikard platziert wird.

Die Pumpe des HVAD hat ein Verdrängungsvolumen von 50ml und wiegt ca. 145g. Sie besteht aus der Inflow-Kanüle (25mm lang; 21mm äußerer Durchmesser), einem magnetischen zentralen Pfosten und dem Impeller, eingefasst in ein Gehäuse aus einem Titan-Keramik-Hybrid. Der Impeller wird magnetisch an seinem Platz gehalten. Desweiteren besteht das System aus einer Driveline (Abb. 1), einem Outflowgraft (Abb. 1), einem daran später anliegenden strain relief (Zugentlastung) (Abb. 2),



Abb. 1. Pumpe, Inflow-Kanüle, Outflowgraft und Driveline

einem Externen Kontrollgerät (Abb. 2), sowie Lithium-Ionen-Batterien (Abb. 2). (52)

Bei diesem System wird ein sogenannter Sewing Ring (Abb. 2) über dem Apex des linken Ventrikels angenäht. Anschließend mit einem Custom Apical Coring Tool (Abb. 2) ein Zugang zum Ventrikel geschaffen. Die Inflow-Kanüle kann nun in dem angebrachten Ring platziert werden. Das Outflowgraft wird anschließend mit der Aorta ascendens anastomosiert. Um dieses herum wird der strain relief platziert. Die Driveline wird aus

der Haut ausgeleitet und mit dem Kontrollgerät verbunden. Dieses wird mit den Akkusystemen zusammen am Körper in beispielsweise Taschen getragen.

Die Rotation der Impeller sorgt für einen kontinuierlichen Fluss von Inflow zu Outlet der Pumpe. Sie wird elektromagnetisch betrieben. Einstellbare Rotationsgeschwindigkeiten von 1800 bis 4000 Umdrehungen pro Minute sind möglich und generieren einen Blutfluss von bis zu 10L/min durch die Pumpe, welcher schließlich über den Outflow-Graft wieder der Aorta ascendens zugeleitet wird. (52) Der Fluss durch die Pumpe ist zusätzlich abhängig von der Viskosität des Blutes. Der Fluss durch das System wird berechnet durch



Abb. 2 v.l. zeilenweise: Strain relief, Kontrollgerät, Batterie, Sewing ring, Coring Tool

die Viskosität des Blutes, der Rotationsgeschwindigkeit der Impeller und des verbrauchten Stromes. Die Blutviskosität ist dabei durch den Arzt am Gerät einzustellen und gegebenenfalls an die Werte des Patienten anzupassen.

Die Überlebensrate bei Patienten mit LVAD continuous-flow Pumpen liegt bei 80% im ersten und 70% im zweiten Jahr nach Implantation. (48) In den USA lag das 1-beziehungsweise 5-Jahres-Überleben nach LVAD-Implantation bei 83% bzw. 46%. (15)

1.5 Herz-Lungen-Maschine

Die HLM soll während einer Operation die Aufgaben des Herzens im Körperkreislauf und der Lunge im kleinen Kreislauf temporär übernehmen. Es ist eine komplexe Maschine bestehend aus Pumpen, Reservoirs, Filtern, Wärmetauschern, Oxygenator sowie venösen/arteriellen und kardioplegischen Leitungen.

Der Anschluss der HLM erfolgt venös an einer der größeren Venen, zentral der Vena cava inferior oder peripher der Vena femoralis. Sollte der rechte Vorhof/Ventrikel

eröffnet werden, wird die Hohlvene beidseitig kanüliert. Arteriell wird die Aorta ascendens vor Abgang des Truncus brachiocephalicus kanüliert. Periphere arterielle Kanülierungen sind auch möglich, am häufigsten in der Arteria femoralis communis. Da das Herz nach Kanülierung blutleerschlägt und während extrakorporaler Zirkulation weiterschlägt, wird das Herz je nach geplantem Eingriff durch den Operateur stillgelegt oder nicht, wie z.B. bei der Revaskularisation der Herzkranzgefäße. Stilllegung kann über elektrisch induziertes Kammerflimmern oder Kardioplegielösung erfolgen. Durch Kardioplegielösung wird die Ischämietoleranz des Myokards verlängert. Diese kann durch eine Hypothermie noch erweitert werden. (9)

Das sauerstoffarme Patientenblut wird durch die venöse Kanülierung und Pumpen der HLM zugeführt, dort oxygeniert, ggf. dessen Temperatur verändert oder angepasst und dem Patienten über den arteriellen Schenkel wieder zugeführt.

Aufgrund der großen Kontaktfläche, die das Blut mit dem System hat, wird die Gerinnung des Blutes induziert. Zur Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen wird das Blut heparinisiert. Die Komplikationen der HLM ähneln denen der VADs. Die häufigsten sind Hämolyse, Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen, sowie neurologische Störungen wie Schlaganfälle. (9)

1.6 Tiermodell

Ein Tiermodell hat den Zweck, dabei zu helfen, zelluläre und molekulare und daraus folgende direkte therapeutische Interventionen abzuleiten. Es wird in Deutschland in erster Linie in der Grundlagenforschung sowie in Medizin und Tiermedizin eingesetzt und ist dort unabdingbar. Der Großteil der Versuchstiere sind Säugetiere (85,46%) davon wiederum Mäuse (70,63%) und Ratten (7,18%) die meist genutzten. Die Anzahl der eingesetzten Schafe betrug Deutschlandweit 2020 7567 Stück (0,41%). (53)

1.6.1 Tiermodell in der Spezies Schaaf

Das Schaftiermodell wurde aufgrund der Ähnlichkeit der Herzanatomie, Physiologie und Funktion zum Menschen gewählt. (54) Die Koronararterien der Schafe verfügen über wenig Variabilität in der Anatomie sowie wenig bis keine kollaterale Versorgung im Herzen, welche zum Beispiel häufiger im Hundemodell auftreten. (55–58)

Die Infarktzone ist somit scharf abgrenzbar, von der Größe kalkulierbar und in Studien leicht reproduzierbar, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöht.

Präklinische VAD-Studien werden zumeist in großen Versuchstieren durchgeführt, da um einen LVAD erfolgreich implantieren zu können, eine gewisse Herz- und Thoraxgröße erforderlich ist.(54) Schafe sind prädestiniert für VAD Studien, da sie in Größe, Gewicht und Hämostase Ähnlichkeit zum Menschen aufweisen. (59) Goodman SL konnte zeigen, dass Thrombozyten von Schafen eine geringere Adhäsivität gegenüber Fremdmaterialien zeigen als die von Schweinen oder Menschen. (60) Schafe zeigen keine Aggressivität, keine schnelle Größen- und Gewichtszunahme und adaptieren schnell zur Käfighaltung. Aufgrund der Möglichkeit der Übertragung von Zoonosen müssen die Versuchstiere vor Start einer Versuchsreihe in Quarantäne. (54,61,62)

1.6.2 Induktion der Herzinsuffizienz

Mehrere Möglichkeiten der Induktion einer HF wurden in der Literatur beschrieben: Tachykarde Ventrikel Stimulation (sog. Rapid-pacing), chemisch-pharmakologische Induktion, ischämischer Infarkt durch Mikroembolisation oder Koronarligatur. (63) Jede Methode hat sowohl Vor- als auch Nachteile. Pharmaka beispielsweise wirken systemisch und verursachen dadurch eine Globalherzinsuffizienz. Bei der Induktion durch Mikroembolisation sind mehrere Behandlungen bis zum Erreichen einer HF notwendig, hierdurch entfällt jedoch ein maximalinvasiver Eingriff am Versuchstier. (64–

66)

Die Etablierung eines chronischen Modells im Tierversuch ist mit einem erhöhten Aufwand an Zeit, Kosten, Technik und Equipment verbunden.

Um ein gutes Modell der chronischen HF zu erhalten, wurde sich für eine klinisch relevante Ätiologie entschieden, welche schnell und zuverlässig induzierbar und reproduzierbar ist. Die von uns gewählte Vorgehensweise der Thorakotomie und transmuraler Koronarligatur von Marginal- und Diagonalästen zur Herbeiführung eines Herzinfarktes ist materialschonender als z.B. die Durchführung der Mikroembolisierungen, aber genauer, selektiver in der Infarktzonensetzung als eine chemische Induktion mittels z.B. Doxorubicin. Die Nähe der Ligatur eines Astes zur Aorta entscheidet über die Größe des Infarktes. Durch die Wahl der Induktion durch Ligatur ist eine Thorakotomie notwendig. Hierdurch wird dem Versuchstier ein erhebliches Thoraxtrauma zugefügt, welches eine intensivere postoperative Behandlung verlangt, die Möglichkeit einer Infektion steigert, ggf. Adhäsionen entstehen lässt, welche eine folgende Operation erschweren könnten und das Versuchstier Schmerz und Stress aussetzt. (54)

Die erfolgreiche Durchführbarkeit dieses Modells wurde durch Torregroza et al. belegt. (67)

Das Schafmodell ist aufgrund der Anfälligkeit der Tiere für intra- und postoperative Rhythmusstörungen (Kammerflimmern) und plötzlichen Herztod äußerst anspruchsvoll. (55,68) Die Herstellung einer rechtsventrikulären Insuffizienz, wie z.B. durch pulmonalarteriellen Banding, in Kombination mit einem linksventrikulären Infarkt würde zu deutlich erhöhtem Risiko des Verlustes mehrerer Versuchstiere führen.

1.6.3 Definitionskriterien der Herzinsuffizienz

Es gibt keinen studienübergreifenden Konsens oder Richtlinien, welche die chronische Herzinsuffizienz im Tiermodell definieren. Die Kriterien in dieser Arbeit waren eine 20%ige Zunahme des mittleren Pulmonal Arteriellen Drucks (mPAP) und/oder der Herzfrequenz und/oder die Reduktion des Herz-Zeit-Volumens (HZV) sowie eine echokardiographische Feststellung einer Erweiterung des linken Ventrikels als auch der Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die Kriterien mögen weit gefasst erscheinen, jedoch wurden bereits ähnliche Veränderungen bei anderen Tierstudien für die Herzinsuffizienz herangezogen. (64,69,70)

1.7 Ziel der Arbeit

Wie bereits erwähnt, ist die terminale Herzinsuffizienz eine der weltweit führenden Todesursachen. (71) Nach Ausschöpfen der medikamentösen symptomatischen Therapie sind HTx und mechanische Unterstützungssysteme letzte Behandlungsmöglichkeiten. Aufgrund der Dysbalance zwischen verfügbaren gespendeten Organen und deren Nachfrage hat die Bedeutung der Herzunterstützungssysteme in den letzten Jahren zugenommen. (34)

Es ist beschrieben worden, dass bis zu 50 % der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, welche eine LVAD-Versorgung benötigen, sich bei Implantation zusätzlich mit einer Trikuspidalinsuffizienz präsentieren. (72) Aufgrund einer progressiven Verschlechterung des linken Ventrikels erhöht sich die Nachlast des rechten Ventrikels und führt sukzessive zu einer Trikuspidalinsuffizienz oder verstärkt eine vorbestehende. Da eine Trikuspidalinsuffizienz mit Rechtsherzversagen sowie einem schlechteren Outcome der Patienten assoziiert ist, stellt sich die Frage wie in dieser Situation vorzugehen ist. (72,73) Sollte eine Trikuspidalklappenrekonstruktion oder -reparatur bei Implantation des LVAD simultan erfolgen? Die Guidelines der internationalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) besagen, dass bei moderater bis größerer TI eine chirurgische Behandlung des Vitiums in Erwägung gezogen werden sollte. (74) Allerdings zeigen kürzlich durchgeführte Studien unterschiedliche Behandlung sowie Outcome von TI bei Patienten mit assist device. (75–82) Es unterscheidet sich das chirurgische Vorgehen zwischen den Transplantationszentren, unter den Operateuren und eine konsequente einheitliche Richtlinie für ein Vorgehen fehlt.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob und wie sich eine akute Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Implantation eines LVAD auf die Hämodynamik und die Pumpenparameter innerhalb des Tiermodells auswirkt.

1.7.1 Tierversuch

Alle Tiere erhielten menschliche, tierärztliche Betreuung in Einverständnis mit der EU-Richtlinie 2010/63, dem Deutschen Tierschutzgesetz (TierSchG) und der Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV). Diese entsprechen den ‘Principles of Laboratory Animal Care’, welche vom National Society for Medical Research und dem ‘Guide for the Care and Use of Laboratory Animals’ vom Institute of Laboratory Animal

Resources erstellt und vom National Institutes of Health (NIH Publication No. 86-23, revised 1996) publiziert wurden und entsprechen somit dem internationalen Standard. Der Tierversuchsantrag (Nummer AZ 84-02.04.2015.A236) wurde von der zuständigen Behörde, dem Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV), überprüft und im Jahre 2015 genehmigt. Die Versuche wurden an der Zentralen Einrichtung für Tierforschung und wissenschaftliche Tierschutzaufgaben (ZETT) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

2 Publikation

ADULT: MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

Impact of tricuspid valve insufficiency on the performance of left ventricular assist devices



Claudio J. R. Gomez Hamacher,^a Carolin Torregroza, MD,^b Najla Sadat, MD,^a Daniel Scheiber, MD,^c Jil-Cathrin von der Beek, DVM,^d Ralf Westenfeld, MD, PhD,^c Ivonne Jeanette Knorr, DVM,^d Martin Sager, MD, PhD,^d Artur Lichtenberg, MD, PhD,^a and Diyar Saeed, MD, PhD^{a,e}

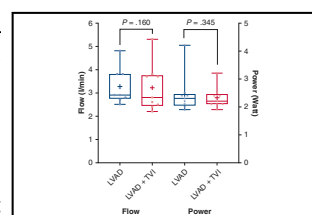
ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of severe tricuspid valve insufficiency (TVI) at the time of left ventricular assist device (LVAD) implantation on the hemodynamic and LVAD parameters in an acute ovine model.

Methods: Stable heart failure (HF) was induced in 10 ovines through the application of 3 ± 1 coronary ligations. Once stable HF was obtained (after 15 ± 5 days), the animals were supported with an LVAD. Hemodynamic data and pump parameters were obtained and compared in 2 settings; first with LVAD in place after weaning from the cardiopulmonary bypass machine (no TVI condition) and second following the induction of severe TVI through resection of the tricuspid valve (TVI condition).

Results: There were no statistically significant differences in the hemodynamic and pump parameters between TVI condition and no TVI conditions except for lower cardiac output in the TVI condition ($2 [1.38-2.8]$ L/min vs $3.2 [1.55-3.7]$ L/min, $P = .027$) and the expected greater central venous pressure in the TVI condition ($26 [24-31]$ mm Hg vs $15 [13-25]$ mm Hg, $P = .020$). A median pump flow of $2.8 (2.45-3.75)$ L/min versus $2.9 (2.75-3.8)$ L/min in the TVI condition and no TVI condition was documented ($P = .160$).

Conclusions: Results from this acute animal study suggest that severe TVI in HF with preserved right ventricular function does not have significant impact on the LVAD pump parameters. The observed reduction in cardiac output may warrant further investigations, especially under loading conditions. (JTCVS Open 2020;4:16-23)



LVAD parameters in both settings; with and without TVI.

CENTRAL MESSAGE

In our acute ovine model with preserved RV function, tricuspid valve insufficiency did not negatively impact ventricular assist device parameters, although cardiac output was significantly reduced.

PERSPECTIVE

The impact of tricuspid valve insufficiency in patients with VAD is controversial. In this acute study, animals with heart failure supported with VAD and data were documented with and without tricuspid valve insufficiency. In the absence of RV dysfunction, pump parameters were similar in both settings.

See Commentary on page 24.

Heart failure (HF) is still one of the leading causes of death, affecting more than 26 million people worldwide.¹ After the exhaustion of symptomatic therapies, heart transplantation and mechanical support systems are often ultimate resorts

for the treatment of patients with end-stage HF. The increasing prevalence of patients with HF exceeds the number of organ donations, which has led to an increasing number of implantations of left ventricular assist devices

From the Departments of ^aCardiovascular Surgery, and ^bAnesthesiology, ^cDivision of Cardiology, Pneumology and Angiology, University Hospital, Heinrich-Heine University, Düsseldorf; ^dCentral Unit for Animal Research and Animal Welfare Affairs, Heinrich-Heine University, Düsseldorf; and ^eUniversity Department for Cardiac Surgery, Leipzig Heart Center, Leipzig, Germany.

This research was funded by "Forschungskommission KS 9772519" Heinrich Heine University Düsseldorf.

Received for publication Aug 28, 2020; accepted for publication Sept 18, 2020; available ahead of print Oct 23, 2020.

Address for reprints: Diyar Saeed, MD, PhD, University Department of Cardiac Surgery, Leipzig Heart Center, Strümpelstraße 39, 04289 Leipzig, Germany (E-mail: diyar.saeed@helios-gesundheit.de).

2666-2736

Copyright © 2020 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of The American Association for Thoracic Surgery. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.jxjon.2020.09.001>

Abbreviations and Acronyms

bpm	= beats per minute
CO	= cardiac output
CPB	= cardiopulmonary bypass
CVP	= central venous pressure
HF	= heart failure
HR	= heart rate
LVAD	= left ventricular assist device
MAP	= mean arterial pressure
mPAP	= mean pulmonary artery pressure
PAPi	= pulmonary artery pulsatility index
RV	= right ventricular
RVF	= right ventricle failure
TVI	= tricuspid valve insufficiency
TVR	= tricuspid valve reconstruction

 Video clip is available online.

(LVADs) in recent years as either bridge to transplantation or destination therapy, improving patients' survival and quality of life.²⁻⁵

Up to 50% of patients with end-stage HF may present with simultaneous tricuspid valve insufficiency (TVI).⁶ Due to a progressive failing of the left ventricle and the consequent congestion, the afterload of the right ventricle increases, resulting in TVI. Because TVI is associated with right HF and worse overall outcome, the presence of TVI raises the question whether tricuspid valve reconstruction (TVR) should be performed at the time of LVAD implantation.^{6,7} The current International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines state that moderate-to-greater TVI should prompt consideration of surgical repair at implantation.⁸ However, recent studies regarding treatment and outcome of TVI in patients with LVAD provide diverging results.⁹⁻¹⁶ Therefore, surgical approach varies among surgeons, and a consistent treatment strategy according to guidelines is missing. The aim of this study was to examine the direct impact of acute TVI at the time of LVAD implantation on the hemodynamic and LVAD parameters using an acute ovine model with stable left-sided HF and preserved right ventricular (RV) function.

METHODS

All animals received humane care in compliance regarding "the EU Directive 2010/63," "the German Animal Welfare Act," and "the Animal Welfare Regulation Governing Experimental Animals," all of which are on par with "the Principles of Laboratory Animal Care" formulated by the National Society for Medical Research and the "Guide for the Care

and Use of Laboratory Animals," prepared by the Institute of Laboratory Animal Resources and published by the National Institutes of Health (publication No. 86-23, revised 1996). The study protocol was approved by the corresponding regional authorities.

Anesthesia and Surgical Procedures

All animals received midazolam and atropine intramuscularly as premedication. After the induction of anesthesia using xylazine and ketamine (intramuscularly), endotracheal intubation was implemented, and animals were provided with a gastric tube. General anesthesia was continued using 1.3% isoflurane with oxygen air mixture, fentanyl, and pancuronium intravenously. Antiarrhythmic prophylaxis during induction of HF as well as LVAD implantation was administered intravenously before skin incision, before and after both coronary ligation, and LVAD insertion. The administered antiarrhythmic prophylaxis consisted of intravenous application of amiodarone, lidocaine, and magnesium. A continuous amount of glucose 5% or sodium chloride 0.9% solution at rates of 80 to 100 ml/h was given during the procedures. No blood products were given and no inotropic agents were administered to avoid arrhythmias. When necessary, intravenous norepinephrine was administered in moderate dose as an infusion to maintain a stable blood pressure. Notably, in all experiments, data were only obtained when stable conditions over several minutes were achieved to avoid variations due to fluid managements and/or vasoactive medications.

Surgical Induction of Stable HF

The study was carried out in 2 main stages. The first stage included induction of stable HF through coronary artery ligation. All animals underwent open-heart surgery using the left thoracotomy approach. Ovines were equipped with an arterial catheter in the left carotid artery, a central venous catheter in the left jugular vein, a pulmonary artery catheter, and an ultrasonic perivascular flow probe (AD Instruments, Dunedin, New Zealand) placed around the pulmonary artery for continuous cardiac output (CO) measurement. Hemodynamic and echocardiographic data were obtained at baseline, after coronary ligation, and before LVAD implantation. Notably, stable HF was established through transmural ligation of diagonal and marginal branches only. The hemodynamic data consisted of mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), mean pulmonary artery pressure (mPAP), heart rate (HR), and CO. Once animals showed echocardiographic, hemodynamic, and clinical signs of HF, the animals were brought back to the operating room and LVAD implantation surgery was conducted as the second-stage procedure. Notably, the actual LVAD flow was not measured with flow probes. The pump flow measurements were calculated flows (as it clinically used in patients with HeartWare HVAD [HeartWare Inc, Framingham, Mass]). However, the hematocrit values were adjusted every 10 minutes to achieve accurate calculated flows.

Similar to previous chronic animal studies of HF, HF in our studies was predefined as a 20% increase in pulmonary artery pressure and/or HR, and/or 20% reduction in CO as well as echocardiographic findings of dilation of the left ventricle and/or 20% reduction of left ventricular ejection fraction.

Surgical Procedure of LVAD Implantation and TVI Induction

The second surgical procedure consisted of LVAD implantation and induction of TVI in animals with stable HF. All animals received heparin (300 IU/kg) for anticoagulation throughout the second surgery. Right-sided thoracotomy was performed in the fifth intercostal space and the pericardial sac was opened. The carotid artery and internal jugular vein were prepared for cannulation of cardiopulmonary bypass (CPB). A second venous cannula for CPB was inserted in the inferior vena cava. CPB was initiated and the LVAD was implanted. The correct placement of the LVAD was verified by epicardial echocardiography. All animals were supported with HeartWare LVAD (HeartWare Inc). Figure 1 shows the LVAD

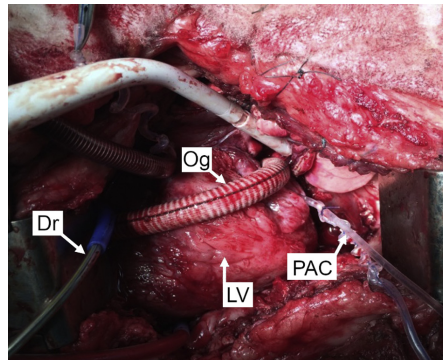


FIGURE 1. Intraoperative setting, left ventricular assist device in place. Dr, Driveline; Og, outflow graft; LV, left ventricle; PAC, pulmonary artery catheter.

in place. The aforementioned hemodynamic data and LVAD parameters (pump flow, speed, and power consumption) were obtained in 2 conditions, first, after weaning of CPB (no TVI condition) with LVAD in place and second, after reinitiating CPB, induction of TVI through surgical resection of the tricuspid valve (TV), and weaning off CPB (TVI condition). The pump speed was kept unchanged to allow reasonable comparison between both conditions. [Figure 2](#) shows TV resection procedure. Once data were obtained, the animals were killed humanely in the operating room after completion of surgical procedure using pentobarbital-sodium. For the first stage of the study, hemodynamic and echocardiographic data were compared between all animals at baseline, post-ligation, and before LVAD implantation. In the second stage of the study, the hemodynamic and LVAD parameters at TVI and no TVI condition were compared within the same animal.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Mac (Version 25; IBM Corp, Armonk, NY). As not all variables were distributed normally

(tested by Shapiro-Wilk test), data evaluation was achieved through a Wilcoxon signed-rank test (nonparametric paired *t* test). Data are reported as median value (interquartile range).

Primary Outcomes

Primary outcomes are hemodynamic changes between LVAD no TVI and LVAD with TVI setting, specifically CVP, MAP, CO, and mPAP, as well as LVAD parameters, including flow, pump speed, and power consumption.

RESULTS

Ten female ovines (mean weight 61 ± 7 kg) underwent surgical induction of HF through ligation of diagonal and marginal branches. A total of 3 ± 1 transmural ligations were used. Stable HF was established after 15 ± 5 days. Animals showed clinical signs of HF, including reduced general conditions, wheezing, tachypnea, and dyspnea, on day 8 ± 3 post-ligation. Main findings in hemodynamic data were a significant increase in HR (72 ± 9 beats per minute [bpm] and 100 ± 28 bpm, $P = .01$) and mPAP (15 ± 4 mm Hg and 18 ± 5 mm Hg, $P = .034$) at baseline and before LVAD implantation. Further, diastolic pulmonary pressure increased from 9 ± 4 mm Hg to 15 ± 3 mm Hg ($P = .018$). Repeated echocardiography showed a drastic decrease in the left ventricular ejection fraction from baseline to latest measurements as well as a significant dilation in the left ventricle shown through an increase in left ventricular end-systolic and left ventricular end-diastolic volume. The left ventricular ejection fraction decreased significantly from $63 \pm 13\%$ (baseline) to $43 \pm 6\%$ (latest) ($P = .012$), whereas left ventricular end-diastolic volume and left ventricular end-systolic volume both increased from 55 ± 12 mL (baseline) to 70 ± 22 mL (latest) ($P = .03$) and 22 ± 5 mL (baseline) to 42 ± 16 mL (latest) ($P = .022$), respectively.

Meanwhile, right ventricle function was assessed using echocardiography and through calculating the pulmonary artery pulsatility index (PAPi), a marker for RV dysfunction, at baseline and previous LVAD implantation. The right ventricle function was described in echocardiography as normal in all animals, and PAPi data revealed no significant change (0.91 ± 0.63 at baseline vs 1.15 ± 0.56 in stable HF; $P = .39$) indicating that right ventricle function was not impaired at the time of LVAD implantation.

All 10 animals underwent second surgery for LVAD implantation and TVI induction. The animals were connected to CPB for a total of 101 ± 22 minutes and the total LVAD support time was 41 ± 20 minutes. Results comparing the hemodynamic parameters in no TVI condition to the parameters in TVI condition are shown in [Figures 3](#) and [4](#). Changes in HR, MAP, and mPAP were not significant when comparing the 2 groups. HR showed no changes with 95 (82 - 127) bpm in no TVI and 98 (87 - 122) bpm in TVI condition ($P = .953$). MAP also remained stable at 64 (60 - 74) mm Hg (no TVI) and 68 (63 - 71) mm Hg

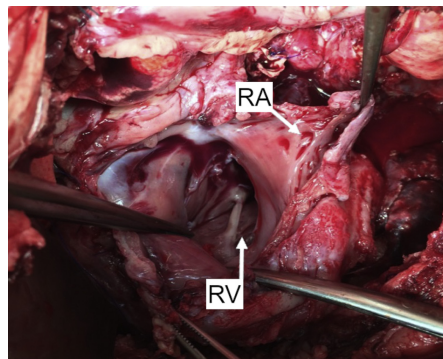


FIGURE 2. Resection of the tricuspid valve. RA, Right atrium; RV, right ventricle.

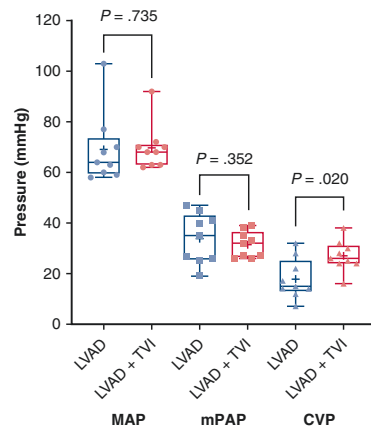


FIGURE 3. Changes in hemodynamic data in both conditions (no TVI versus TVI). LVAD, Left ventricular assist device; TVI, tricuspid valve insufficiency; MAP, mean arterial pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; CVP, central venous pressure.

(TVI) ($P = .735$). Similarly, no major changes in the mPAP was observed (35 [26-43] mm Hg in no TVI and 32 [27-37] mm Hg in TVI condition, $P = .352$). As expected, a statistically significant increase of the CVP was observed from 15 (13-25) mm Hg in no TVI to 26 (24-31) mm Hg in the TVI condition ($P = .020$). Furthermore, the CO decreased from 3.2 (1.55-3.7) L/min in no TVI to 2 L/min (1.38-2.8) in the TVI condition ($P = .027$).

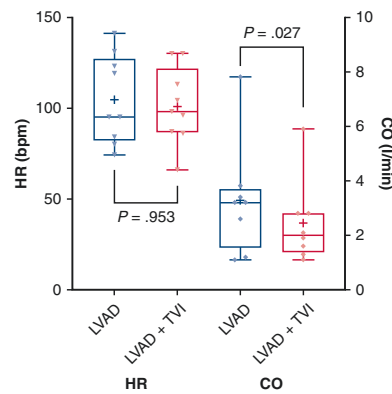


FIGURE 4. Changes in hemodynamic data. CO and HR in both conditions. HR, Heart rate; CO, cardiac output; LVAD, left ventricular assist device; TVI, tricuspid valve insufficiency.

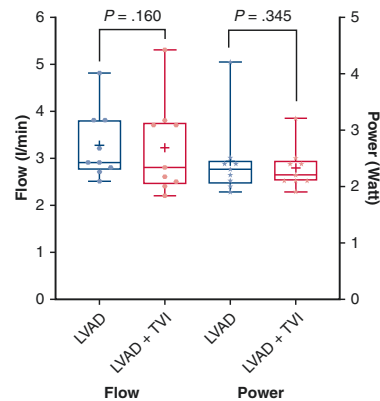


FIGURE 5. Changes in LVAD parameters in both settings; TVI versus no TVI. LVAD, Left ventricular assist device; TVI, tricuspid valve insufficiency.

There were no significant changes displayed in the LVAD parameters (Figure 5). A median LVAD pump speed of 2300 (2200-2400) revolutions per minute (no TVI condition) and 2300 (2200-2400) revolutions per minute (TVI condition) was documented ($P = .317$). Meanwhile, a median LVAD flow of 2.9 (2.75-3.8) L/min (no TVI condition) and 2.8 (2.45-3.75) L/min (TVI condition) was obtained ($P = .160$). The median LVAD power consumption was 2.3 (2.05-2.45) Watt (W) (no TVI condition) and 2.2 (2.1-2.45) W (TVI condition) ($P = .345$) (Figure 6, A-D). A summary of the hemodynamic and LVAD parameters is portrayed in Table 1.

Comment

In this acute animal setting of stable HF and severe iatrogenic TVI, no significant differences in the pump parameters were observed between TVI condition and no TVI condition. Further, the hemodynamic parameters stayed stable in both conditions except for a decrease in CO without negative impact on the pump parameters.

Functional or secondary TVI is the most frequent form of TVI.^{9,17} It can develop as a consequence of either single or biventricular failure or, although less frequently, of high pulmonary vascular pressure, all resulting in dilation of the annular ring. Further, implantation of an implantable cardioverter/defibrillator or pacemaker can also lead to a hindrance of valve leaflet coaptation.^{17,18} All of the aforementioned factors can be observed in patients with end-stage HF requiring LVAD support. It has been described that LVAD implantation alone improves RV function, thereby leading to reduced TVI severity, which would render TVR obsolete.¹⁹⁻²¹ The improvement of the RV

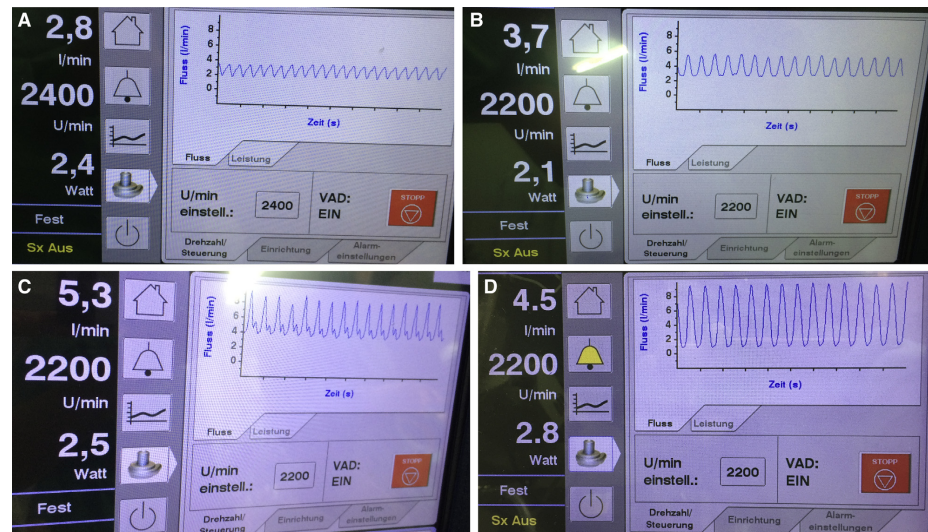


FIGURE 6. A-D, Intraoperative photographs of left ventricular assist device (LVAD) monitors depicting LVAD parameters and pulsatility in tricuspid valve insufficiency condition. Pulsatility was not analyzed qualitatively or included in the results. *L/min*, Liters per minute; *U/min*, revolutions per minute; *Fluss*, flow; *Zeit*, time; *s*, seconds; *VAD*, ventricular assist device.

function is mostly due to better unloading of the left ventricle after LVAD implantation, resulting in a decrease of pulmonary vascular pressure and therefore of the RV afterload.²² RV dysfunction may improve over time after LVAD implantation and better tricuspid valve competence may be achieved.^{21,23} Meanwhile, it has also been reported that LVAD implantation may also lead to a leftward deviation of the interventricular septum, particularly if run at

greater speed mode, which might possibly cause an exacerbation of the TVI.²⁴

Considering the association between TVI and right ventricle failure (RVF), the presumption that concomitant tricuspid valve procedures along with LVAD implantation could possibly contribute to minimizing the chance of RVF is postulated.⁶ While it has been demonstrated that concomitant tricuspid valve procedure does not increase the risk of operative mortality and early postoperative morbidity, performing either TVR or replacement does not affect the clinical outcome in patients with LVAD.^{25,26} Piacentino and colleagues showed that TVR reduces right HF.²⁷⁻²⁹ Furthermore, they describe a prolonged CPB time in the TVR cohort although shorter hospitalization. However, a difference in mortality between the 2 groups was not detected.

The question whether to perform TVR is heavily debated and controversial. Recently, mostly single-center studies have come to disparate conclusions.⁹⁻¹⁶ Saeed and colleagues⁹ conducted a retrospective analysis of patients undergoing LVAD implantation with or without TVR. The main finding of this study was that TVR led to prolonged CPB time and greater requirements of blood products, thus concluding that omitting TVR is reasonable in VAD candidates. Veen and colleagues³⁰ have recently carried out a meta-analysis of 8 publications. They showed that

TABLE 1. Comparison of hemodynamic and LVAD parameters in both settings (no TVI vs TVI condition)

Variable	LVAD*	LVAD + TVI*	P value†
HR, bpm	95 (82-127)	98 (87-122)	.953
CO, L/min	3.2 (1.55-3.7)	2 (1.38-2.8)	.027‡
MAP, mm Hg	64 (60-74)	68 (63-71)	.735
mPAP, mm Hg	35 (26-43)	32 (27-37)	.352
CVP, mm Hg	15 (13-25)	26 (24-31)	.020‡
Flow, L/min	2.9 (2.75-3.8)	2.8 (2.45-3.75)	.160
Power, W	2.3 (2.05-2.45)	2.2 (2.1-2.45)	.345
Speed, rpm	2300 (2200-2400)	2300 (2200-2400)	.317

LVAD, Left ventricular assist device; TVI, tricuspid valve insufficiency; HR, heart rate; CO, cardiac output; MAP, mean arterial pressure; mPAP, mean pulmonary artery pressure; CVP, central venous pressure; rpm, revolutions per minute. *Data are expressed as median (interquartile range). †Wilcoxon signed-rank test. ‡*P* < .05 statistically significant.

concomitant TVR during LVAD implantation provides similar results in late mortality and RVF when compared with LVAD implantation alone. Furthermore, they failed to show any significant differences in early mortality, RVF, acute kidney failure, hospital stay, and need for RV assist device. The systematic review by Dunlay and colleagues³¹ focused on early outcomes supports the findings of Veen and colleagues. The database analyses of INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support), and the Society of Thoracic Surgeons have led to comparable results.^{7,32,33} These database analyses show that TVR is associated with worse early postoperative outcomes but do not affect surgical mortality.³³ Furthermore, TVR led to significantly improved TVI shortly after TVR, but differences in probability of TVI disappeared between the TVR

and the non-TVR group over a period of time.^{7,32} In addition, TVR does not show a survival benefit; thus, TVR may not be beneficial.³² Meanwhile, Robertson and colleagues³³ found longer hospital stays and a significantly greater risk of renal failure in the TVR group and raised the question that the decision for TVR should not solely be based on echocardiographic findings. In summary, the majority of currently available literature show that TVR at the time of LVAD implantation may not be necessary.

Our study is the first animal and translational research study dealing with this controversial topic (Video 1). We have shown that the induction of severe iatrogenic TVI in stable HF ovines with preserved right ventricle function is feasible in acute settings. We appreciate that establishing an animal model of HF that exactly simulates patients with end-stage HF is challenging.³⁴ We intentionally chose a model that preliminarily causes left ventricular failure without major impact on the RV function. We believe that severely reduced RV function and functional TVI may rather benefit from better preconditioning before the pump implantation procedure (aggressive diuresis, etc.) and/or biventricular support strategy in emergent cases than TVR. That being said, we hypothesize that moderate TVI without severe RV dysfunction, such as those caused by defibrillator leads, may eliminate the need for TVR. We postulate that adding TVR procedure may not provide any advantage.⁹

In this study, we were able to establish stable HF with hemodynamic and echocardiographic parameters mimicking HF. In the second-stage procedure, severe acute TVI was induced through surgical resection of the TV. All hemodynamic parameters remain stable in the group with LVAD alone or LVAD with TVI except for expected greater CVP value in the TVI group (15 [13-25] mm Hg vs 26 [24-31] mm Hg, $P = .020$) and lower CO in the TVI group (3.2 [1.55-3.7] L/min vs 2 [1.38-2.8] L/min, $P = .027$). The increase of CVP was expected as a result from the TV resection. The decrease of the CO could possibly be due to the second initiation of the CPB, which was conducted to perform the resection of the valve resulting in prolonged CPB time. The duration and re-initiation of the CPB cause additional immunologic and operative trauma, which may explain this finding. Another explanation of the reduction in CO may be the fact that left ventricular filling may be better in the absence of TVI leading to more CO. Notably, the RV output, which was measured using ultrasonic flow probes, represents total CO whereas pump flow only reflects the flow through the pump. That being said, we assume that in the TVI condition, the majority of the CO went through the pump. Meanwhile, in the no TVI condition the remaining CO went through the native aortic valve. Interestingly, the performance of the LVAD remains similar in both conditions. An average pump flow of 2.9 (2.75-3.8) L/min in the no TVI group versus 2.8 (2.45-3.75) L/min in the TVI

group was documented ($P = .160$). This finding may indicate that having TVI per se without major RV dysfunction may not negatively impact the pump performance. Needless to say, the duration of the experiments was not long enough to allow investigating the impact of chronic TVI on the outcome.

Limitations of this study are similar to any other animal study of HF, as a one-to-one model simulating patients with end-stage HF is challenging. However, the changes in the diastolic pulmonary pressures and echocardiography findings indicated severe HF in our study. Further, we believe that our model was representative enough to show the effect of severe TVI in the setting of continuous flow pumps. Notably, all of these animals had preserved RV function. Therefore, our results may be limited to those VAD candidates with TVI and preserved RV function such as those caused by pacing leads. Furthermore, the validity of this acute model is limited to the short period of observation time as well as the rather short follow-up time after induction of HF. In addition, the setting of an acute iatrogenic TVI might not reflect the pathophysiological changes occurring in patients with chronic TVI over time, which makes drawing a conclusion about clinical practice difficult. Therefore, we plan to repeat this study in a chronic model with an increased number of animals and randomized in comparable TVI and no TVI condition cohorts in the near future. In fact, we already performed 2 successful chronic experiments. One ovine survived LVAD implantation. However, the study was terminated after 5 days due to LVAD pump thrombosis. Another ovine survived LVAD implantation with TV resection but died afterwards due to respiratory insufficiency. Additional limitation includes the fact that no detailed echocardiographic measurement of the right ventricle was performed before LVAD implantation. Nevertheless, all animals had a good right ventricular function based on PAPi data and echocardiographic observation at the time of LVAD procedure. The induced HF was limited to the left ventricle in these animals. We hypothesize that presence of TVI with preserved RV function would not impact the VAD parameters. Another limitation is the fact that we were comparing data of the same animals in 2 different conditions. The presumably negative impact of second round of CPB on CO might have been eliminated if we would have had performed either LVAD or LVAD with TVI. A true matched control would have had a re-initiation of CPB in a second group of animals and sham right atriotomy in the no TVI condition. However, this would have necessitated more animals and more resources. Needless to say, another limitation is the fact that the pump flows were calculated flows and even updated hematocrit values may not guarantee real-time flow measurements.

In conclusion, our data suggest that TVI in subjects with HF with preserved RV function did not negatively impact

LVAD parameters. The observed reduction in CO may warrant further investigation, especially considering loading conditions. Further chronic experiments as well as clinical trials are needed to conclusively clarify the necessity of TVR in patients with LVAD. However, results from this study could possibly encourage omitting the TVR procedure, particularly in LVAD candidates with preserved RV function and moderate TVI and/or TVI due to pacing leads.

Conflict of Interest Statement

The authors reported no conflicts of interest.

The *Journal* policy requires editors and reviewers to disclose conflicts of interest and to decline handling or reviewing manuscripts for which they may have a conflict of interest. The editors and reviewers of this article have no conflicts of interest.

References

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Alexander MR, Susan S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:67-492.
3. Pozzi M, Giraud R, Tozzi P, Bendjeldi K, Robin J, Meyer P, et al. Long-term continuous-flow left ventricular assist devices (LVAD) as bridge to heart transplantation. *J Thorac Dis*. 2015;7:532-42.
4. Slaughter MS. Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy. *J Card Surg*. 2010; 25:490-4.
5. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
6. Piacentino V III, Williams ML, Depp T, Garcia-Huerta K, Blue L, Lodge AJ, et al. Impact of tricuspid valve regurgitation in patients treated with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1342-7.
7. Song HK, Gelow JM, Mudd J, Chien C, Tibayan FA, Hollifield K, et al. Limited utility of tricuspid valve repair at the time of left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:2168-74.
8. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32:157-87.
9. Saeed D, Kidambi T, Shalhi S, Lapin B, Malaisrie SC, Lee R, et al. Tricuspid valve repair with left ventricular assist device implantation: is it warranted? *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:530-5.
10. Brewer RJ, Cabrera R, El-Atrache M, Zafar A, Hrobowski TN, Neme H, et al. Relationship of tricuspid repair at the time of left ventricular assist device implantation and survival. *Int J Artif Organs*. 2014;37:834-8.
11. Fujita T, Kobayashi J, Hata H, Seguchi O, Murata Y, Yanase M, et al. Right heart failure and benefits of adjuvant tricuspid valve repair in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46:802-7.
12. Han J, Takeda K, Takayama H, Kurlansky PA, Mauro CM, Colombo PC, et al. Durability and clinical impact of tricuspid valve procedures in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151:520-7.e1.
13. Krishan K, Nair A, Pinney S, Adams DH, Anyanwu AC. Liberal use of tricuspid-valve annuloplasty during left-ventricular assist device implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:213-7.
14. Maltais S, Topilsky Y, Tchanchalishvili V, Mckellar SH, Durham LA, Joyce LD, et al. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1370-6.

15. Oezpeker C, Zittermann A, Paluszkievicz L, Piran M, Puehler T, Sayin AO, et al. Tricuspid valve repair in patients with left-ventricular assist device implants and tricuspid valve regurgitation: propensity score-adjusted analysis of clinical outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21:741-7.
16. Zhigalov K, Szczechowicz M, Mashhour A, Kadyraliev BK, Mkalaluh S, Easo J, et al. Left ventricular assist device implantation with concomitant tricuspid valve repair: is there really a benefit? *J Thorac Dis*. 2019;11(suppl 6):902-12.
17. Taramasso M, Vanermen H, Maisano F, Guidotti A, La Canna G, Alfieri O. The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:703-10.
18. Chang JD, Manning WJ, Ebrille E, Zimetbaum PJ. Tricuspid valve dysfunction following pacemaker or cardioverter-defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2331-41.
19. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, Boyle A, Colvin-Adams M, Pritzker M, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29:209-15.
20. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32:398-403.
21. Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function: effect of nitric oxide inhalation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:1009-14.
22. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, Roetker J, Wilhelm MJ, Hammel D, et al. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus nonpulsatile left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:143-9.
23. Atluri P, Fairman AS, MacArthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, et al. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. *J Card Surg*. 2013;28:770-5.
24. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of left ventricular assist on valvular regurgitation. *Circulation*. 1993;88:II309-18.
25. Pal JD, Klodell CT, John R, Pagani FD, Rogers JG, Farrar DJ, et al. Low operative mortality with implantation of a continuous-flow left ventricular assist device and impact of concurrent cardiac procedures. *Circulation*. 2009;120(suppl 1):215-9.
26. Deo SV, Hasin T, Altarabsheh SE, McKellar SH, Shah IK, Durham L, et al. Concomitant tricuspid valve repair or replacement during left ventricular assist device implant demonstrates comparable outcomes in the long term. *J Card Surg*. 2012;27:760-6.
27. Milano C, Pagani FD, Slaughter MS, Pham DT, Hathaway DR, Jacoski MV, et al. Clinical outcomes after implantation of a centrifugal flow left ventricular assist device and concurrent cardiac valve procedures. *Circulation*. 2014;130(suppl 1):3-11.
28. John R, Naka Y, Park SJ, Sai-Sudhakar C, Salerno C, Sundareswaran KS, et al. Impact of concurrent surgical valve procedures in patients receiving continuous-flow devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:581-9.
29. Piacentino V III, Ganapathi AM, Stafford-Smith M, Hsieh MK, Patel CB, Simeone AA, et al. Utility of concomitant tricuspid valve procedures for patients undergoing implantation of a continuous-flow left ventricular device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:1217-21.
30. Veen KM, Muslem R, Soliman OI, Caliskan K, Kolff EA, Dousma D, et al. Left ventricular assist device implantation with and without concomitant tricuspid valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54:644-51.
31. Dunlay SM, Deo SV, Park SJ. Impact of tricuspid valve surgery at the time of left ventricular assist device insertion on postoperative outcomes. *ASAIO J*. 2015;61:15-20.
32. Veen KM, Caliskan K, de By TMMH, Mokhles MM, Soliman OI, Mohacsi P, et al. Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: a propensity score matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56:1081-9.
33. Robertson JO, Grau-Sepulveda MV, Okada S, O'Brien SM, Brennan JM, Shah AS, et al. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: a Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33:609-17.
34. Zahr R, Saeed D, Fumoto H, Horai T, Shalli S, Anzai T, et al. A pilot study for inducing chronic heart failure in calves by means of oral monensin. *Int J Biomed Sci*. 2010;6:1-7.

Key Words: heart failure, ventricular assist device, tricuspid valve insufficiency, tricuspid regurgitation, animal model, ovine model, coronary ligation

3 Diskussion

Nach Ausschöpfung der medikamentösen symptomatischen Therapie bei HF besteht eine Diskrepanz von zur Verfügung stehenden gespendeten Organen und der benötigten Organspenden. Neben der Herztransplantation als Goldstandard ist die Implantation eines MCS als ultimative Therapiemöglichkeit vorhanden. Die Implantation eines LVAD ist deshalb eine, in den letzten Jahren, zunehmend an Bedeutung gewinnende Therapieoption geworden.

Die INTERMACS Database, welche das klinische Outcome von MCS in Nord Amerika registriert, ist von 2013 mit ca. 12.000 Patienten auf ca. 25.000 Patienten im Jahre 2020 angestiegen. (48,83)

Die kontinuierliche Weiterentwicklung der Unterstützungssysteme ermöglicht mittlerweile eine über Jahre hinweg dauernde weitestgehend komplikationsfreie Versorgung der Patienten bis hin zur Destinationstherapie.

Piacentino III et al. beschrieben, dass bei Patienten mit HF eine TI mit einer Prävalenz von bis zu 50% auftritt. (72) Die Assoziation von TI mit Rechtsherzversagen sowie einem schlechteren Outcome nach der Operation, wirft die Frage auf, ob eine simultane Versorgung der Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Implantation eines LVAD von Nöten ist. (72,73) Die von der ISHLT 2013 veröffentlichten Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary besagen, dass bei moderater oder stärkerer TI eine chirurgische Reparatur zur Zeit der Implantation in Erwägung gezogen werden sollte. (74) Diese Empfehlung besitzt ein Evidenzlevel der Klasse IIa und Level C. Dies bedeutet, dass die Schwere der Evidenz eher für eine Wirksamkeit spricht und es eine Empfehlung basierend auf Expertenmeinung oder Expertenkonsensus, kleineren Studien, retrospektiven Studien oder Registern ist. (84) Die Entscheidung der Durchführung einer Rekonstruktion oder Reparatur obliegt somit dem durchführenden Operateur und ist nicht einheitlich vorgegeben. Die Vorgehensweise ist zusätzlich zentrumsabhängig.

Um die genauen Auswirkungen von Trikuspidalinsuffizienz auf die Leistung und Performance der LVADs zu untersuchen, ist diese Studie geplant und ausgeführt worden. In diesem in der Studie beschriebenen akuten Tierversuchsmodell von chronischer HF und iatrogener TI konnten keine signifikanten Änderungen der Pumpenparameter zwischen dem Zustand der physiologischen Trikuspidalklappe und dem der Trikuspidalklappeninsuffizienz festgestellt werden. Des Weiteren blieben auch die

hämodynamischen Parameter in beiden Konditionen stabil. Lediglich das Herzzeitvolumen verringerte sich signifikant allerdings ohne die Pumpenparameter negativ zu beeinflussen.

Es wurde postuliert, dass die alleinige LVAD-Implantation die rechte Ventrikelfunktion verbessert und somit die Schwere der TI reduziere, was wiederum einen möglichen operativen Klappenersatz nicht erforderlich mache. (85–87) Die Funktionsverbesserung des rechten Ventrikels ist hauptsächlich auf ein besseres Unloading des linken Ventrikels nach LVAD-Implantation zurückzuführen, welches wiederum eine Senkung des pulmonalarteriellen Drucks bedingt und somit die Nachlast des rechten Ventrikels reduziert. (88,89) Die Funktionsstörung des rechten Ventrikels könne somit im Laufe der Zeit verbessert werden und somit auch die Trikuspidalklappenfunktion. (87,90) Allerdings wurde auch berichtet, dass eine LVAD-Implantation eine Verlagerung des Ventrikelseptums zur linken Herzkammer bedinge, insbesondere bei höheren Pumpengeschwindigkeiten, und somit zu einer möglichen Verschlechterung der TI und zur Rechtsherzinsuffizienz führen könnte. (91) Bei einem vorgeschädigten rechten Ventrikel (RV) könnte besseres Unloading seitens des linken Ventrikels zu einer vermehrten Ansammlung von Blut vor dem RV führen, den ZVD erhöhen und zu einer Verschlechterung der RV-Funktion führen. (92)

Bedenkt man den bereits oben erwähnten Zusammenhang zwischen TI und Versagen des RV liegt die Vermutung nahe, dass eine gleichzeitig zur LVAD-Implantation durchgeführte Trikuspidalklappenrekonstruktion oder ein Trikuspidalklappenersatz die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rechtsherzversagen verringern könnte. (72)

Es wurde bereits dargelegt, dass gleichzeitig durchgeführte Trikuspidalklappeneingriffe nicht das Risiko der operativen Mortalität und der postoperativen Morbidität erhöhen. Weder gleichzeitig durchgeführter Trikuspidalklappenrekonstruktion noch Trikuspidalklappenersatz beeinflussen das klinische Outcome von LVAD-Patienten. (93,94) Zum Beispiel haben Piacentino III et al. zeigen können, dass ein Klappeneingriff Rechtsherzversagen reduziert. (95–97) Außerdem beschreibt er eine verlängerte HLM-Zeit in der Klappeneingriffskohorte, diese aber einen kürzeren Krankenhausaufenthalt hatte. Es konnte kein Unterschied in der Sterblichkeit in beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Ob man eine Klappenoperation durchführen sollte oder nicht, wird derzeit kontrovers diskutiert. Mehrere Single Center Studien sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt. (75–82) Saeed et al. haben eine retrospektive Analyse von Patienten mit und ohne

Klappenoperation bei LVAD-Implantation durchgeführt. (75) Das Ergebnis der Studie war, dass eine Klappenoperation zu einer verlängerten HLM-Zeit führte und einen erhöhten Verbrauch von Blutprodukten aufwies und man somit schlussfolgerte, dass ein Unterlassen einer Klappenoperation bei LVAD Kandidaten sinnvoll sei. Veen et al. haben eine Meta-Analyse von acht Publikationen durchgeführt. (98) Sie haben zeigen können, dass eine bei LVAD-Implantation simultan durchgeführte Klappenoperation zu ähnlichen Ergebnissen in Bezug auf Late Mortality sowie Rechtsherzversagen führt, wie die alleinige Implantation des LVADs. Des Weiteren zeigten sich in der Metaanalyse keine signifikanten Veränderungen bei der frühen Sterblichkeit, Rechtsherzversagen, akutem Nierenversagen, Krankenhausaufenthalt und dem Bedarf an RVADs. Das systematische Review von Dunlay et al., welches sich auf das frühe Outcome fokussierte, unterstützt die Ergebnisse von Veen et al.. (99)

Die Datenbank-Analysen von INTERMACS, EUROMACS und der Society of Thoracic Surgeons haben zu vergleichbaren Ergebnissen geführt. (73,100,101) Diese Analysen zeigen, dass eine zur LVAD-Implantation gleichzeitig durchgeführte Klappenoperation mit einem schlechteren frühen postoperativen Outcome assoziiert ist, aber nicht die Mortalität des Eingriffs beeinträchtigt. (101) Die Klappenoperation führte zu einer signifikant verbesserten Trikuspidalklappeninsuffizienz kurz nach der Operation, wobei die Verbesserung nicht von Dauer ist. (73,100) Zusätzlich zeigte die Klappenoperations-Kohorte keinen Überlebensvorteil, daher könnte diese Operation nicht von Vorteil sein. (100)

Derweil haben Robertson et al. in der Klappenoperations-Kohorte ein signifikant höheres Risiko von Nierenversagen festgestellt und zusätzlich die Frage aufgeworfen, ob die Entscheidung für oder gegen gleichzeitig durchgeführte Klappenoperation sich nur auf echokardiographische Befunde gründen sollte. (101)

Zusammenfassend spricht eine Mehrheit der derzeit erhältlichen Fachliteratur dafür, dass eine Klappenoperation bei LVAD-Implantation nicht notwendig sein könnte.

Die hier durchgeführte Arbeit ist die erste, die sich mit dieser kontroversen Thematik auseinandersetzt. Wir konnten zeigen, dass die ärztliche Induktion der schweren TI bei Schafen mit solider HF und erhaltener rechtsventrikulärer Funktion in einer Akut-Phase-Studie durchführbar ist.

Die Etablierung der HF in einem Tiermodell, welche exakt die terminale HF widerspiegelt, ist äußerst anspruchsvoll. (70) Es wurde sich bewusst für ein Tiermodell entschieden, welches linksventrikuläres Versagen induziert ohne Auswirkung auf die

rechtsventrikuläre Funktion zu haben. Wir glauben, dass Patienten mit schwer reduzierter Funktion des rechten Ventrikels und funktionaler trikuspidaler Klappeninsuffizienz, eher von einer besseren Präkonditionierung des Patienten vor Pumpenimplantation durch beispielsweise aggressive Diurese (etc.) profitieren könnten, als von einer trikuspidalen Klappenrekonstruktion. Es ist anzunehmen, dass für moderate Trikuspidalinsuffizienz ohne schwergradige rechtsventrikuläre Dysfunktion, welche beispielsweise durch Defibrillator-Elektroden verursacht werden, eine trikuspidale Klappenrekonstruktion überflüssig ist. Wir postulieren, dass eine zusätzliche trikuspidale Klappenrekonstruktion keinen Vorteil bringen könnte. (75)

In dieser Arbeit konnte eine Herzinsuffizienz etabliert werden, welche sich durch hämodynamische und echokardiographische Befunde zeigte. In der zweiten Phase wurde eine akute Trikuspidalinsuffizienz durch chirurgische Trikuspidalklappenresektion induziert.

Mit Ausnahme von erwartetem höherem zentralvenösem Druck (18 ± 8 mmHg vs. 27 ± 6 mmHg, $p=0.013$) und geringerem kardialen Output (3.3 ± 2 l/min vs. 2.4 ± 2 l/min, $p=0.011$) in der Trikuspidalinsuffizienz-Kohorte, blieben alle hämodynamischen Parameter sowohl in der LVAD-Kohorte als auch in der LVAD + TI- Kohorte stabil. Der Anstieg des ZVD war durch die Trikuspidalklappenresektion und einer damit einhergehenden Erhöhung der Vorlast erwartet worden. Als Grund für die Abnahme des kardialen Outputs vermuten wir die zweite Initiation des kardiopulmonalen Bypasses, welche durchgeführt wurde, um die Trikuspidalklappenresektion zu ermöglichen. Dies führte zu einer Verlängerung der Bypasszeit. Die Dauer des Bypasses und die zweite Initiation führen zu einer zusätzlichen immunologischen Reaktion und erneutem operativem Trauma, welche eine Erklärung für diese Ergebnisse sein könnten. Eine weitere Erklärung für die Reduktion des kardialen Outputs könnte sein, dass das Füllen des linken Ventrikels besser ohne Trikuspidalinsuffizienz funktioniert und somit zu erhöhtem Output führt.

Beachtenswert ist, dass der rechtsventrikuläre Output, welcher mit Hilfe von einer ultrasonic Flowprobe an der Arteria pulmonalis gemessen wurde, den ganzen kardialen Output darstellt, wohingegen der Pump Flow nur den Fluss durch die Pumpe widerspiegelt.

Wir vermuten, dass in der TI-Kondition der Großteil des kardialen Outputs durch die Pumpe floss, während in der nicht TI-Kondition das verbleibende kardiale Output durch die native Aortenklappe strömte. Interessanterweise blieb die Leistung des LVAD auf

einem ähnlichen Niveau unabhängig der TI-Kondition. Ein durchschnittlicher Pump Flow von 2.9 (2.75-3.8) L/min in der nicht TI-Kohorte gegenüber 2.8 (2.45-3.75) L/min in der TI-Gruppe wurde dokumentiert ($p=0.160$). Diese Feststellung könnte darauf hinweisen, dass eine alleinige TI ohne größere RV-Dysfunktion die Pumpen-Leistung nicht negativ beeinflusst.

3.1 Limitationen

Natürlich muss man festhalten, dass die Dauer der Studie keinesfalls lang genug war, um die Auswirkungen von chronischer TI zu untersuchen. Die Simulation der Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium ist, wie bei anderen Tierversuchen zur Untersuchung von Herzversagen, äußerst herausfordernd. Wir zeigten, dass die Veränderungen des pulmonalen Drucks und die Ergebnisse der Echokardiographie eine in der Studie vorliegende Herzinsuffizienz der Tiere beweisen.

Des weiteren glauben wir, dass unser Tiermodell repräsentativ genug ist, um den Effekt der schweren TI bei kontinuierlichem Pump-Flow zu zeigen. Alle Tiere hatten eine erhaltene RV-Funktion. Deshalb könnten die Ergebnisse nur auf mögliche LVAD-Anwärter mit TI und erhaltener RV-Funktion beschränkt sein, wie es zum Beispiel bei durch Schrittmacherkabel bedingter TI der Fall ist.

Ein möglicher, bereits angesprochener, Kritikpunkt ist die kurze Phase von 15 ± 5 Tage nach der ersten Operation bis zur Entwicklung einer chronisch stabilen HF und, dass diese nicht ausreichte, um eine HF zu entwickeln. Jedoch wurden die oben genannten Definitionskriterien der HF in diesem Modell nach dieser Zeitspanne bereits erreicht. Sobald dies der Fall war, wurde das Tier zeitnah der zweiten Phase der Studie, der LVAD-Implantation, zugeführt. Dass die Zeit ausreichend für die HF-Induktion ist, konnten Torregroza et al. darlegen. (67) Andere Studien konnten zeigen, dass nach Etablierung einer HF die echokardiographisch nachweisbare Verschlechterung der LV-Volumina teilweise bis zu drei Monate anhielt und die hämodynamischen Parameter in den Versuchstieren stabil blieben, sich nicht verbesserten und somit eine Erholung nach Myokardinfarkt nicht einsetzte. (55,68,102) Hierdurch war für uns nicht von einer Rekonvaleszenz der Versuchstiere in der Nachbeobachtungszeit auszugehen. Die Anzahl der Ligaturen der marginalen und diagonalen Äste zeigte sich zur Induktion der HF, ebenso wie die Nachbeobachtungszeit zwischen den Eingriffen ausreichend. (67)

Eine Problematik der Arbeit ist die akute iatrogene Valvulotomie. Ein Trikuspidalvitium

hat selten eine primäre Genese, sondern entwickelt sich meist sekundär bei univentrikulärer oder biventrikulärer HF oder als Folge eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks (s.o.). Eine TI und HF entwickeln sich somit nicht akut, sondern entstehen über die Zeit. Die möglichen Auswirkungen auf den ZVD sowie die Kompensationsmechanismen des Körpers, z.B. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Myokardinfarkt, Myokardremodeling etc., und gegebenenfalls deren Folgen für andere Organsysteme (Nieren- und Leberinsuffizienz), werden durch das vergleichsweise schnelle Herstellen der HF, den Beobachtungszeitraum von zwei Wochen und die iatrogene Trikuspidalresektion somit außer Acht gelassen. Sie könnten dadurch womöglich nicht eine chronische HF widerspiegeln. Die pathophysiologischen Prozesse, welche sich bei chronischen TI-Patienten abspielen, werden somit gegebenenfalls außer Acht gelassen. Die chronischen Auswirkungen des ZVD sollten deshalb in weiteren Studien untersucht werden. Aufgrund der oben genannten Genese der TI und der in unserem Modell erhaltenen rechtsventrikulären Funktion könnten sich die Ergebnisse unseres Versuches somit nur für eine kleine Patientenkohorte klinisch relevant zeigen, wie z.B. bei eingebrachten Schrittmacher- oder ICD-Kabeln.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass initial angedachtes postoperatives engmaschiges Monitoring der Versuchstiere mittels Transthorakaler-Echokardiographie nicht realisiert werden konnte. Die Durchführung zeigte sich äußerst diffizil, da die Tiere, aufgrund ihrer Thorax-Beschaffenheit eine schlechte Ultraschalleinstellbarkeit hatten, und die Untersuchung nicht tolerierten, keine Compliance zeigten, vermutlich auch schmerzbedingt, da im Bereich der Thorakotomie geschallt werden musste. Eine Vergleichbarkeit der Messung war ausgeschlossen. (62) Es wurde sich somit darauf beschränkt die Echokardiographie in Allgemeinanästhesie vor und nach der Ligatur, sowie vor dem zweiten Eingriff, nach LVAD-Implantation und nach iatrogener TI durchzuführen. Es wurde bei Erhebung der echokardiographischen Daten für die Studie darauf verzichtet, quantitative Daten des rechten Ventrikels zu generieren, da Ligaturen nur am linken Ventrikel vorgenommen wurden. Bei Schafen versorgen die linke und rechte Koronararterie jeweils nur ihren Ventrikel mit geringer Überlappung der Durchblutungsgebiete. (103) Dadurch war davon auszugehen, dass die RV-Funktion nicht beeinträchtigt wird. Die anschließende Berechnung des PAPI (Pulmonary artery pulsatility index), als Marker für die rechtsventrikuläre Dysfunktion zeigte keine Signifikanz und bestätigte die Annahme, dass die RV-Funktion nicht beeinträchtigt war. (104) Die induzierte Herzinsuffizienz war in allen Tieren begrenzt auf den linken

Ventrikel. Eine zusätzliche Bestätigung durch detaillierte echokardiographische Messdaten wäre retrospektiv trotz mangelnder Standardisierung der Echokardiographie für Schafe und der o.g. Schwierigkeit in der Erhebung wünschenswert gewesen. (62)

Wir vermuten, dass eine vorhandene TI bei erhaltener RV-Funktion die LVAD-Parameter nicht beeinflusst.

Des weiteren ist eine Einschränkung dadurch gegeben, dass die Messwerte für beide Konditionen an ein und demselben Tier erhoben wurden. Der vermutlich negative Einfluss der zweiten Initiierung des kardiopulmonalen Bypasses auf das kardiale Output hätte durch Durchführung entweder als LVAD allein oder LVAD + TI vermieden werden können. Eine true matched Control hätte eine wiederholte Initiierung des CPB und somit eine rechtsseitige Atriotomie in der nicht TI Gruppe nur vorgetäuscht. Jedoch hätte dies mehr Tieropfer und Ressourcen notwendig gemacht.

Natürlich ist eine weitere Limitation, dass der Pump Flow kalkuliert wurde und auch ein aktualisierter Hämatokrit keine Garantie für Echtzeit Flow-Messung ist und somit der kalkulierte Flow nicht dem tatsächlichen Flow entsprechen könnte.

Zu guter Letzt ist zu erwähnen, dass bei jeglicher durchgeführten Studie, bei der Messwerte erhoben werden, eine mögliche menschliche Fehlerquelle zu erwarten ist. Die Qualität der hämodynamischen Parameter hängt bei diesem Studiendesign von der richtigen Positionierung der Druckabnehmer auf Herzhöhe des Versuchstieres ab. Abweichungen sind somit möglich und hängen von der Akribie des Experimentators ab. Die richtige Positionierung wurde jedoch vor Datenerhebung mehrfach überprüft.

Die Operationen der HF-Induktion sowie der LVAD-Implantation wurde immer durch dasselbe kardiochirurgische Team durchgeführt. Somit ist ein Qualitätsunterschied der Operationstechnik und des Operationsoutcomes minimiert bis unwahrscheinlich. Jedoch ist insbesondere bei der ersten Operation anzumerken, dass auch bei den oben beschriebenen Koronar-Verhältnissen der Schafe, gegebenenfalls bei selbigen ein nicht exakt identisches Ischämieareal resultiert.

3.2 Schlussfolgerung

Zusammenfassend deuten die Daten daraufhin, dass TI bei HF mit erhaltener RV-Funktion keine negativen Auswirkungen auf LVAD-Parameter hat. Die beobachtete Reduktion des kardialen Outputs verlangt nach weiteren Untersuchungen, besonders

unter Loading Konditionen. Weitere chronische Experimente sowie klinische Versuche sind von Nöten, um die Notwendigkeit einer trikuspidalen Klappenrekonstruktion (TVR) bei LVAD-Patienten zu klären. Jedoch könnten Ergebnisse der Arbeit möglicherweise dazu ermutigen, dass das TVR-Verfahren insbesondere bei LVAD-Kandidaten mit erhaltener RV-Funktion und moderater TI und/oder TI resultierend aus einliegenden Stimulationselektroden unterlassen wird. Es bleibt festzuhalten, dass weitere Studien im chronischen Modell bezüglich der systemischen Auswirkungen, nicht nur auf das Herz beschränkt, durchgeführt werden sollten. Vor allem die Langzeit Auswirkungen des ZVD, welcher sich in diesem Modell nicht graduell, sondern schlagartig erhöhte, sollte weiter untersucht werden.

4 Literatur und Quellenverzeichnis

1. Gomez Hamacher CJR, Torregroza C, Sadat N, Scheiber D, von der Beek J-C, Westenfeld R, et al. Impact of tricuspid valve insufficiency on the performance of left ventricular assist devices. JTCVS Open [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 10];4:16–23. Available from: <http://www.jtcvsopen.org/article/S2666273620301078/fulltext>
2. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. 1954;3:171–85.
3. Terzi A. Mechanical circulatory support: 60 years of evolving knowledge. Int J Artif Organs [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Sep 27];42(5):215–25. Available from: https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/10.1177/0391398818822267?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
4. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: Clinical experience. Am J Cardiol [Internet]. 1971 Jan 1 [cited 2022 Jul 31];27(1):3–11. Available from: <http://www.ajconline.org/article/0002914971900762/fulltext>
5. Barnard C. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African Med J. 1967;41(48):1271–4.
6. Gemmato CJ, Forrester MD, Myers TJ, Frazier OH, Cooley DA. Thirty-Five Years of Mechanical Circulatory Support at the Texas Heart Institute: An Updated Overview. Texas Hear Inst J [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep 27];32(2):168–77. Available from: </pmc/articles/PMC1163464/>
7. Helman DN, Rose EA. History of Mechanical Circulatory Support. Prog Cardiovasc Dis. 2000;43(1):1–4.
8. Eisen HJ. Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications. Korean Circ J [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 30];49(7):568. Available from: </pmc/articles/PMC6597447/>
9. Haverich A, Ziemer G. Herzchirurgie Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. 3. Auflage. Springer; 2010.
10. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. Ann

- Thorac Surg [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 4];67(3):723–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10215217/>
11. Kadakia S, Moore R, Ambur V, Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016 649 [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2022 Jul 30];64(9):501–8. Available from: <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/article/10.1007/s11748-016-0671-y>
 12. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jul 12];11(4):404–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182014/>
 13. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Aug 17];3(1):7–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28785469>
 14. Braunwald E. The war against heart failure: The Lancet lecture [Internet]. Vol. 385, *The Lancet*. 2015 [cited 2022 Oct 1]. p. 812–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 15. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):E153–639.
 16. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations After Heart Failure Diagnosis. A Community Perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–702.
 17. Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of Chronic Multimorbidity in the Elderly Population. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 Oct 1];57(2):225–30. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2008.02109.x>
 18. Neumann T, Biermann J, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R, et al. Herzinsuffizienz: Häufigster grund für krankenhausaufenthalte - Medizinische und ökonomische aspekte. *Dtsch Arztebl*. 2009;106(16):269–75.
 19. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Sep 30];18(3):242–52. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni->

muenchen.de/doi/full/10.1002/ejhf.483

20. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 1];83(5):505–10. Available from: [/pmc/articles/PMC1760808/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1760808/)
21. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Sep 30];19(12):1574–85. Available from: [https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/28386917/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386917/)
22. Archana R, Gray D. The quality of life in chronic disease—heart failure is as bad as it gets. *Eur Heart J* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Sep 30];23(23):1806–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/23/23/1806/550036>
23. TA M, M M, M A, RS G, A B, M B, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2022 Apr 6];42(36):3599–726. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/34447992/>
24. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2022 Sep 24];145(18):E895–1032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000001063>
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Apr 6];28(5):e1–167. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109721083959>
26. Capriotti T, Ashline B. Systolic Heart Failure: An Update for Home Healthcare Clinicians. *Home Healthc Now* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 May 9];37(6):312–8. Available from: https://journals.lww.com/homehealthcarenurseonline/Fulltext/2019/11000/Systolic_Heart_Failure__An_Update_for_Home.3.aspx
27. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to

- diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Oct 21 [cited 2023 May 9];40(40):3297–317. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/40/3297/5557740>
28. Taylor RS, Long L, Mordi IR, Madsen MT, Davies EJ, Dalal H, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 30];7(8):691–705. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.023>
 29. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Sep 30];20(12):1735–43. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1002/ejhf.1311>
 30. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2015 [cited 2022 Sep 30];8(1):33–40. Available from: <https://www-ahajournals-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615>
 31. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2022 Sep 30];73(12):1430–43. Available from: [/pmc/articles/PMC8351793/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/317931793/)
 32. WHO MONICA Project Principal Investigators. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988 Jan 1;41(2):105–14.
 33. the Eurotransplant registration and allocation system. Active Heart Waiting list in All Eurotransplant. 2022.
 34. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart

- transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Apr 9];38(10):1056–66. Available from: [/pmc/articles/PMC6816343/](#)
35. Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, Oguz D, Michelena H, Maalouf J, et al. Burden of Tricuspid Regurgitation in Patients Diagnosed in the Community Setting. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar 1;12(3):433–42.
 36. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Feb 12 [cited 2022 Apr 9];43(7):561–632. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/7/561/6358470>
 37. Benfari G, Antoine C, Miller WL, Thapa P, Topilsky Y, Rossi A, et al. Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2022 Apr 9];140(3):196–206. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038946>
 38. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KMJ, Bahrami T. Secondary Tricuspid Regurgitation or Dilatation: Which Should Be the Criteria for Surgical Repair? *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2005 [cited 2019 Sep 3];79(1):127–32. Available from: <https://pdf.sciencedirectassets.com/271126/1-s2.0-S0003497500X02184/1-s2.0-S0003497504013852/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEF0aCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIEeUU5NMOs5BZdjFZF4oFPJg9FPdKRaoTiS32Xu6l%2F XuAiEA0CKn1hnM22g2YQutCW9faC3iXqGRwrkGlz5WV5B2vk>
 39. Chang BC, Lim SH, Yi G, Hong YS, Lee S, Yoo KJ, et al. Long-term clinical results of tricuspid valve replacement. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Apr 9];81(4):1317–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16564264/>
 40. Taramasso M, Benfari G, van der Bijl P, Alessandrini H, Attinger-Toller A, Biasco L, et al. Transcatheter Versus Medical Treatment of Patients With Symptomatic Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2022 Apr 9];74(24):2998–3008. Available from:

<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2019.09.028>

41. Goodman D, Stulak J, Rosenbaum AN. Left ventricular assist devices: A historical perspective at the intersection of medicine and engineering. *Artif Organs* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 26]; Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/aor.14371>
42. Long JW. Advanced Mechanical Circulatory Support With the HeartMate Left Ventricular Assist Device in the Year 2000. 2001;
43. Vetter HO, Kaulbach HG, Schmitz C, Forst A, Überfuhr P, Kreuzer E, et al. Experience with the Novacor left ventricular assist system as a bridge to cardiac transplantation, including the new wearable system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Jan 1;109(1):74–80.
44. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte J V., Feldman D, et al. Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2019 Sep 7];361(23):2241–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0909938>
45. Sayer G, Naka Y, Jorde UP. Ventricular Assist Device Therapy. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2022 Sep 26];27(2):140–50. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1755-5922.2009.00081.x>
46. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Hear Lung Transplant*. 2009;28(6):535–41.
47. Cowger JA, Romano MA, Shah P, Shah N, Mehta V, Haft JW, et al. Hemolysis: A harbinger of adverse outcome after left ventricular assist device implant. *J Hear Lung Transpl* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 27];33:35–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.021>
48. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. INTERMACS ANNUAL FEATURE Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database Patient and site enrollment. *J Hear Lung Transpl* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 9];33(6):555–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.04.010>
49. Long B, Robertson J, Koyfman A, Brady W. Left ventricular assist devices and their complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*

- [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Sep 26];37(8):1562–70. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/31072684/>
50. Yuan N, Arnaoutakis GJ, George TJ, Allen JG, Ju DG, Schaffer JM, et al. The Spectrum of Complications Following Left Ventricular Assist Device Placement. *J Card Surg* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Sep 27];27(5):630–8. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1540-8191.2012.01504.x>
 51. Kirklin JK, Pagani FD, Goldstein DJ, John R, Rogers JG, Atluri P, et al. American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Mar 1;159(3):865–96.
 52. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the heartware ventricular assist system. *ASAIO J*. 2010;56(4):285–9.
 53. Bundesinstitut für Riskiobewertung. Zahlen zu den im Jahr 2020 verwendeten Versuchstieren [Internet]. 2021. Available from: https://www.bf3r.de/de/verwendung_von_versuchstieren_im_jahr_2020-288932.html
 54. Monreal G, Sherwood LC, Sobieski MA, Giridharan GA, Slaughter MS, Koenig SC. Large animal models for left ventricular assist device research and development. *ASAIO J*. 2014;60(1):2–8.
 55. Devlin G, Matthews K, McCracken G, Stuart S, Jensen J, Conaglen J, et al. An ovine model of chronic stable heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2000 Jun [cited 2022 Apr 4];6(2):140–3. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/10908088/>
 56. Yarbrough WM, Spinale FG. Large animal models of congestive heart failure: A critical step in translating basic observations into clinical applications. *J Nucl Cardiol* 2003 101 [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 5];10(1):77–86. Available from: <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/article/10.1067/mnc.2003.16>
 57. Lowe JE, Reimer KA, Jennings RB, Box P 0. Experimental Infarct Size as a Function of the Amount of Myocardium at Risk. *Am J Pathol*. 1978;(90):363–79.
 58. Kim WG, Shin YC, Hwang SW, Lee C, Na CY. Comparison of myocardial infarction with sequential ligation of the left anterior descending artery and its diagonal branch in dogs and sheep. *Int J Artif Organs*. 2003;26(4):351–7.

59. Saeed D, Fukamachi K. In Vivo Preclinical Anticoagulation Regimens After Implantation of Ventricular Assist Devices. *Artif Organs* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2022 Apr 8];33(7):491–503. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1525-1594.2009.00733.x>
60. Goodman SL. Sheep, pig, and human platelet-material interactions with model cardiovascular biomaterials. *J Biomed Mater Res*. 1999 Jun;45(3):240–50.
61. Ganter M. Zoonotic risks from small ruminants. *Vet Microbiol* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2022 Apr 8];181(1–2):53–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26275853/>
62. Dixon JA, Spinale FG. Large animal models of heart failure; A critical link in the translation of basic science to clinical practice. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2022 Apr 4];2(3):262–71. Available from: <https://www-ahajournals-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.814459>
63. Geens JH, Trenson S, Rega FR, Verbeken EK, Meyns BP. Ovine models for chronic heart failure. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2009 Jan 10 [cited 2022 Apr 6];32(8):496–506. Available from: https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/10.1177/039139880903200804?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
64. Schmitto JD, Ortmann P, Wachter R, Hintze E, Popov AF, Kolat P, et al. Chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *Int J Artif Organs* [Internet]. 2008 Jan 10 [cited 2022 Apr 4];31(4):348–53. Available from: https://journals-sagepub-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/10.1177/039139880803100412?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
65. Monreal G, Gerhardt MA, Kambara A, Abrishamchian AR, Bauer JA, Goldstein AH. Selective microembolization of the circumflex coronary artery in an ovine model: dilated, ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *J Card Fail*. 2004 Apr 1;10(2):174–83.
66. Borenstein N, Bruneval P, Behr L, Laborde F, Montarras D, Daurès JP, et al. An Ovine Model of Chronic Heart Failure: Echocardiographic and Tissue Doppler Imaging Characterization. *J Card Surg* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2022 Apr 6];21(1):50–6. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1540-8191.2006.00168.x>

67. Torregroza C, Sadat N, Gomez Hamacher CJR, Scheiber D, von der Beek JC, Westenfeld R, et al. Chronic stable heart failure model in ovine species. *Artif Organs* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Apr 5];44(9):947–54. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/aor.13772>
68. Kim WG, Park JJ, Oh S Il. Chronic heart failure model with sequential ligation of the homonymous artery and its diagonal branch in the sheep. *ASAIO J*. 2001;47(6):667–72.
69. Schmitto JD, Mokashi SA, Lee LS, Laurence R, Schotola H, Coelho-Filho O, et al. A Novel, Innovative Ovine Model of Chronic Ischemic Cardiomyopathy Induced by Multiple Coronary Ligations. *Artif Organs* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2022 Apr 4];34(11):918–22. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/doi/full/10.1111/j.1525-1594.2010.01083.x>
70. Zahr R, Saeed D, Fumoto H, Horai T, Shalli S, Anzai T, et al. A Pilot Study for Inducing Chronic Heart Failure in Calves by Means of Oral Monensin. *Int J Biomed Sci*. 2010;6(1):1–7.
71. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;63(12):1123–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053>
72. Piacentino III V, Williams ML, Depp T, Garcia-Huerta K, Blue L, Lodge AJ, et al. Impact of Tricuspid Valve Regurgitation in Patients Treated With Implantable Left Ventricular Assist Devices. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jun 21];91(5):1342–7. Available from: <https://pdf.sciencedirectassets.com/271126/1-s2.0-S0003497511X00048/1-s2.0-S0003497511002426/main.pdf?x-amz-security-token=AgoJb3JpZ2luX2VjEGoaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIDEFvoXdFShc%2BrgUoIOE9OAXaLMpQql6PgO2U6SDsC%2FVAiBnOq2Irq59uUT%2Fb3d7Oy4sjiE0mF6hcht2isakWt>
73. Song HK, Gelow JM, Mudd J, Chien C, Tibayan FA, Hollifield K, et al. Limited utility of tricuspid valve repair at the time of left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2168–74.
74. Feldman D, Pamboukian S V., Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, et al.

- The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2013;32(2):157–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.09.013>
75. Saeed D, Kidambi T, Shalli S, Lapin B, Malaisrie SC, Lee R, et al. Tricuspid valve repair with left ventricular assist device implantation: Is it warranted? *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2011;30(5):530–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2010.12.002>
 76. Brewer RJ, Cabrera R, El-Atrache M, Zafar A, Hrobowski TN, Nemeh HM, et al. Relationship of tricuspid repair at the time of left ventricular assist device implantation and survival. *Int J Artif Organs*. 2014;37(11):834–8.
 77. Fujita T, Kobayashi J, Hata H, Seguchi O, Murata Y, Yanase M, et al. Right heart failure and benefits of adjuvant tricuspid valve repair in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *Eur J cardio-thoracic Surg* [Internet]. 2014;46(5):802–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24574450>
 78. Han J, Takeda K, Takayama H, Kurlansky PA, Mauro CM, Colombo PC, et al. Durability and clinical impact of tricuspid valve procedures in patients receiving a continuous-flow left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Oct 2];151(2):520-7.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806510>
 79. Krishan K, Nair A, Pinney S, Adams DH, Anyanwu AC. Liberal use of tricuspid-valve annuloplasty during left-ventricular assist device implantation. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2012;41(1):213–7.
 80. Maltais S, Topilsky Y, Tchanchaleishvili V, McKellar SH, Durham LA, Joyce LD, et al. Surgical treatment of tricuspid valve insufficiency promotes early reverse remodeling in patients with axial-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 24];143(6):1370–6. Available from: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(11\)00739-2/pdf](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(11)00739-2/pdf)
 81. Oezpeker C, Zittermann A, Paluszkievicz L, Piran M, Puehler T, Sayin AO, et al. Tricuspid valve repair in patients with left-ventricular assist device implants and tricuspid valve regurgitation: Propensity score-adjusted analysis of clinical outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(6):741–7.
 82. Zhigalov K, Szczechowicz M, Mashhour A, Kadyraliev BK, Mkalaluh S, Easo J,

- et al. Left ventricular assist device implantation with concomitant tricuspid valve repair: Is there really a benefit? *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 6):902–12.
83. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, Cornwell WK, Copeland H, Takeda K, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jul 30];111(3):778–92. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.emedien.ub.uni-muenchen.de/33465365/>
 84. INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION PROTOCOL AND POLICIES FOR DEVELOPING STANDARDS STATEMENTS, GUIDELINES, AND CONSENSUS DOCUMENTS AND FOR CONDUCTING CONSENSUS CONFERENCES [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 30]. Available from: https://ishlt.org/ishlt/media/documents/STANDARDS_AND_GUIDELINES_DEVELOPMENT_PROTOCOL_FINAL.pdf
 85. Lee S, Kamdar F, Madlon-Kay R, Boyle A, Colvin-Adams M, Pritzker M, et al. Effects of the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device on right ventricular function. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2010;29(2):209–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2009.11.599>
 86. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Murthy R, Williams CT, Lanfear DE, et al. Impact of continuous-flow left ventricular assist device support on right ventricular function. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2013;32(4):398–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2012.12.018>
 87. Kukucka M, Potapov E, Stepanenko A, Weller K. Acute impact of left ventricular unloading by left ventricular assist device on the right ventricle geometry and function : Effect of nitric oxide inhalation. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011;141(4):1009–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.010>
 88. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, Roetker J, Wilhelm MJ, Hammel D, et al. Left ventricular pressure and volume unloading during pulsatile versus nonpulsatile left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):143–9.
 89. John R, Mantz K, Eckman P, Rose A, May-Newman K. Aortic valve pathophysiology during left ventricular assist device support. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 31];29(12):1321–9. Available from: <http://www.jhltonline.org>
 90. Atluri P, Fairman AS, MacArthur JW, Goldstone AB, Cohen JE, Howard JL, et

- al. Continuous flow left ventricular assist device implant significantly improves pulmonary hypertension, right ventricular contractility, and tricuspid valve competence. *J Card Surg* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Sep 5];28(6):770–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118109>
91. Holman WL, Bourge RC, Fan P, Kirklin JK, Pacifico AD, Nanda NC. Influence of left ventricular assist on valvular regurgitation. *Circulation* [Internet]. 1993 Nov [cited 2019 Aug 29];88(5 Pt 2):II309-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222172>
 92. Farrar DJ, Compton PG, Hershon JJ, Fonger JD, Hill JD. Right heart interaction with the mechanically assisted left heart. *World J Surg* 1985 91 [Internet]. 1985 Feb [cited 2022 Jul 31];9(1):89–102. Available from: <https://link-springer-com.emedien.ub.uni-muenchen.de/article/10.1007/BF01656260>
 93. Pal JD, Klodell CT, John R, Pagani FD, Rogers JG, Farrar DJ, et al. Low operative mortality with implantation of a continuous-flow left ventricular assist device and impact of concurrent cardiac procedures. *Circulation*. 2009;120(SUPPL. 1):215–9.
 94. Deo S V., Hasin T, Altarabsheh SE, McKellar SH, Shah IK, Durham L, et al. Concomitant tricuspid valve repair or replacement during left ventricular assist device implant demonstrates comparable outcomes in the long term. *J Card Surg*. 2012;27(6):760–6.
 95. Milano C, Pagani FD, Slaughter MS, Pham DT, Hathaway DR, Jacoski M V., et al. Clinical outcomes after implantation of a centrifugal flow left ventricular assist device and concurrent cardiac valve procedures. *Circulation*. 2014;130(11 Suppl 1):3–11.
 96. John R, Naka Y, Park SJ, Sai-Sudhakar C, Salerno C, Sundareswaran KS, et al. Impact of concurrent surgical valve procedures in patients receiving continuous-flow devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014;147(2):581–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.024>
 97. Piacentino III V, Ganapathi AM, Stafford-Smith M, Hsieh MK, Patel CB, Simeone A a., et al. Utility of concomitant tricuspid valve procedures for patients undergoing implantation of a continuous-flow left ventricular device. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2012;144(5):1217–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.064>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938779>

98. Veen KM, Muslem R, Soliman OI, Caliskan K, Kolff EA, Dousma D, et al. Left ventricular assist device implantation with and without concomitant tricuspid valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 24];54(4):644–51. Available from: <https://academic.oup.com/ejcts/article-abstract/54/4/644/4980356>
99. Dunlay SM, Deo S V., Park SJ. Impact of tricuspid valve surgery at the time of left ventricular assist device insertion on postoperative outcomes. *ASAIO J*. 2015;61(1):15–20.
100. Veen KM, Caliskan K, de By TMMH, Mokhles MM, Soliman OI, Mohacsi P, et al. Outcomes after tricuspid valve surgery concomitant with left ventricular assist device implantation in the EUROMACS registry: a propensity score matched analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2019;
101. Robertson JO, Grau-Sepulveda M V, Okada S, O'brien SM, Brennan JM, Shah AS, et al. Concomitant tricuspid valve surgery during implantation of continuous-flow left ventricular assist devices: A Society of Thoracic Surgeons database analysis. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 26];33(6):609–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.861>
102. Bowen FW, Hattori T, Narula N, Salgo IS, Plappert T, St. John Sutton MG, et al. Reappearance of myocytes in ovine infarcts produced by six hours of complete ischemia followed by reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1845–55.
103. Markovitz LJ, Savage EB, Ratcliffe MB, Bavaria JE, Kreiner G, Iozzo R V, et al. Large animal model of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 1989;48(6):838–45.
104. Kochav SM, Flores RJ, Truby LK, Topkara VK. Prognostic Impact of Pulmonary Artery Pulsatility Index (PAPi) in Patients With Advanced Heart Failure: Insights From the ESCAPE Trial. *J Card Fail*. 2018 Jul 1;24(7):453–9.

Danksagung

Ich möchte vor allem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Diyar Saeed danken, welcher mich von Anfang an unterstützte, mir die Möglichkeit eröffnete zu promovieren, die Versuche betreute, eine Erstautorenschaft zu besitzen, fachlich zur Seite stand und half diese Arbeit zu vollenden.

Auch gilt mein Dank meiner Familie, welche den Prozess der Fertigstellung mitdurchlebte, während der Zeit für mich da war und mir mit Rat, Geduld und Hilfsbereitschaft zur Seite stand.