
Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
am Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

Biologisch-technische Interfaces von Herzunterstützungssystemen –
Interaktion von Kanülierungselementen mit Myokard und Blut

Biological-technical interfaces of ventricular assist devices –
Interaction of cannulation elements with myocardial tissue and blood.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friedrich Kaufmann

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

.....	
Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract (engl.)	3
1. Einleitung	4
1.1 Historie der Entwicklung von VAD Systemen	4
1.2 Forschungsgegenstand: Apikale Zuflusskanüle von CF-VAD	15
1.3 Zielstellung und Hypothesen	18
1.4 Formale Genehmigung	21
2. Methodik	22
2.1 Fotografische Dokumentation des Pumpensitus im linken Ventrikel	22
2.2 Vermessen der fotodokumentierten Thrombenbefunde	23
2.3 Vergleich mit weiteren Einflussfaktoren	25
2.3.1 Demografische Faktoren	25
2.3.2 Geometrische Faktoren	26
2.3.3 Hämodynamische Faktoren	27
2.4 Untersuchung einer zeitlichen Komponente der Ausbildung von Thromben an der Zuflusskanüle des HVAD™	28
2.5 Einfluss der Kanülenlänge auf die Prävalenz von Thromben	29
2.6 Statistik	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Vergleichbarkeit der beiden Patient:innenkohorten (demografische Faktoren)	30
3.2 Orientierung der Kanüle	31
3.3 Sinterung der Zuflusskanüle (primäre Hypothese)	31
3.4 Hämodynamische Faktoren	32
3.5 Zusammenhang zwischen Unterstützungszeit und beobachteter Thrombusmenge (sekundäre Hypothesen)	32
3.6 Kanülenlänge	35
4. Diskussion	38
4.1 Stärken und Schwächen (Limitierungen) der Studie	43
4.2 Implikationen für zukünftige Forschung	43
5. Schlussfolgerungen	44

A. Literaturverzeichnis	46
B. Eidesstattliche Versicherung	52
C. Anteilserklärung an der Publikation.....	54
D. Journal Summary List Impact Factors 2020.....	55
E. Originalpublikation.....	56
F. Lebenslauf.....	69
G. Publikationsliste	70
H. Danksagung.....	79

Tabellenverzeichnis**Tabelle 1** Implantierbare LVAD-Systeme der 1. bis 3. Generation.....13**Tabelle 2** Konfiguration apikaler Zuflusskanülen von LVAD der 2. und 3. Generation ..16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BerlinHeart EXCOR®	4
Abbildung 2: TCI HeartMate XVE	6
Abbildung 3: WorldHeart Novacor N100.....	7
Abbildung 4: Micromed DeBakey VAD™	8
Abbildung 5: Abbott HeartMate II™	11
Abbildung 6: Patient:innen mit implantierten CF-LVAD-Systemen	14
Abbildung 7: Medtronic HVAD™	18
Abbildung 8: Präparation eines Herzens mit angeschlossenem HVAD™ nach HTX. .	22
Abbildung 9: Fotodokumentation von vier Perspektiven der Zuflusskanüle im Herzen	23
Abbildung 10: Ausmessen der Öffnungsellipse zur Berechnung der Parallaxe	24
Abbildung 11: Berechnung des Raumwinkels (Ausrichtung der Zuflusskanüle)	26
Abbildung 12: Beispiel eines Log-Files	28
Abbildung 13: Demografische Faktoren.....	30
Abbildung 14: Mittlere Länge von Thromben an der Durchtrittsstelle der Kanüle	31
Abbildung 15: Thrombenlängen an der Durchtrittsstelle polierter Kanülen.....	33
Abbildung 16: Thrombenlängen an der Durchtrittsstelle gesinterter Pumpen und am Übergang vom teilgesinterterten Abschnitt zur polierten Oberfläche der Kanülenspitze.....	34
Abbildung 17: Gesamthrombenlänge gesinterter Pumpen an Durchtrittsstelle und Übergang vom teilgesinterterten Abschnitt zur polierten Oberfläche.....	34
Abbildung 18: ROC-Kurve der Prävalenz von Thromben an der Durchtrittsstelle bei Pumpen mit effektiv polierter Zuflusskanüle	35
Abbildung 19: ROC-Kurve der Prävalenz von Thromben an der Durchtrittsstelle (durchgezogene Linie) und am Übergang von gesintert zu poliert (gestrichelte Linie) bei Pumpen mit teilgesinterterten Zuflusskanülen	36
Abbildung 20: Übergang vom gesinterten zum polierten Abschnitt (HVAD™).....	39
Abbildung 21: Übergang vom gesinterten zum polierten Kanülenteil (Jarvik 2000®) ..	40
Abbildung 22: Übergang von Titansinterung zur glatten (Silikon-) Kanülenspitze (BerlinHeart INCOR®).....	41
Abbildung 23: Verschiedene Zuflusskanülen-Konfigurationen beim INCOR®-System von 2002 bis 2011 in chronologischer Reihenfolge von links nach rechts	42

Abkürzungsverzeichnis

Kürzel	englische Bezeichnung	deutsche Bezeichnung
AI	aortic valve insufficiency	Aortenklappeninsuffizienz
AP	antegrade-posterior projection	
AUC	area under the curve	Fläche unter der Kurve (bei ROC-Kurven)
CFD	computational fluid dynamics	
iCMP	ischemic cardiomyopathy	ischämische Kardiomyopathie
dCMP	dilated cardiomyopathy	dilatative Kardiomyopathie
DHZB	german heart center Berlin	Deutsches Herzzentrum Berlin
EF	ejection fraction (of the left ventricle)	Ejektionsfraktion (des linken Ventrikels)
HTX	heart transplantation	Herztransplantation
HVAD™	Medtronic HVAD™	(Produktname)
LV	left ventricle	Linker Ventrikel
LVAD	left ventricular assist device	Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem
LVEDD	left ventricular end-diastolic diameter	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
CF-LVAD	continuous-flow LVAD	LVAD mit kontinuierlichem Fluss
MCSS	mechanical circulatory support system	mechanisches Kreislauf- unterstützungssystem
PIV	particle image velocity	Verfahren zur Visualisierung von Teilchengeschwindigkeiten
POD	postoperative days	postoperative Tage
Pol	polished inflow cohort	Kohorte der HVAD™- Patient:innen mit polierter Zuflusskanüle
ROC	receiver operating characteristic	(statistisches Verfahren)
RVAD	right ventricular assist device	Rechtsventrikuläres Herzunterstützungssystem
SD	standard deviation	Standardabweichung
sTi	sintered titanium cohort	Kohorte der HVAD™- Patient:innen mit titangesinterter Zuflusskanüle
TTR	time in therapeutic range	Zeit im therapeutischem Bereich
VAD	ventricular assist device	ventrikuläres Herzunterstützungs- System

Zusammenfassung

Die Anschlusselemente von künstlichen Blutpumpen zur Herzunterstützung (VAD) sind aufgrund der Thrombogenität dieser Systeme prädestinierte Elemente bzgl. der Ausbildung von Thromben. Insbesondere die im Apex des linken Ventrikels liegende Zuflusskanüle heutiger Rotationsblutpumpen ist sowohl hinsichtlich des Auftretens als auch des Risikopotentials (Einsaugen von Thromben in die Pumpe / Embolisation ins arterielle Gefäßsystem) besonders kritisch.

An 175 explantierten Herzen von Patient:innen mit dem Medtronic HVAD™-System, nach Herztransplantation bzw. nach Versterben in situ entnommen, wurden zwischen 2009 und 2021 thrombotische Ablagerungen an der Zuflusskanüle in verschiedenen Bereichen fotografisch dokumentiert und die Thrombenlast erfasst. 2012 wurde durch den Hersteller eine Designänderung (Teilsinterung des unteren Bereiches der Zuflusskanüle) vorgenommen. In der vorliegenden Studie wurde ein direkter Vergleich der beiden Versionen (46 Fälle mit polierter [Pol] und 131 mit teilgesinterter [sTi] Zuflusskanüle), durchgeführt, um den Erfolg dieser Maßnahme zu untersuchen. Es wurden geometrische, hämodynamische und zeitliche Faktoren bzgl. ihres Einflusses auf das Thrombenwachstum berücksichtigt.

Die durch Sintern mit Titanmikrokügelchen texturierte Oberfläche an der Durchtrittsstelle der Kanüle durch das Myokard verringerte das Thrombenwachstum signifikant (91,3% [Pol], 36,7% [sTi]; $p < 0,0001$; mittlere Länge der Thromben 7,6mm [Pol], 1,9mm [sTi]; $p < 0,0001$ [1]). Der Übergang von der gesinterten Basis zur polierten Spitze wurde als kritischer Ort für die Entstehung von Thromben erkannt. Thromben an dieser Stelle waren nach längerer Unterstützungszeit größer als im postoperativen Zeitraum der ersten 3 Monate (1-90 Tage nach Implantation 1,96mm gegenüber >90 Tage: 3,03mm; $p = 0,013$ [1]). Die Gesamtinzidenz von Thromben unabhängig von der Lokalisation war durch die Designänderung nicht statistisch signifikant geringer geworden (91,3% [Pol], 86,3% [sTi]; $p = 0,372$ [1]).

Diese Studie stellt die bislang einzige den Autoren bekannte umfassende klinische Beobachtung einer Vielzahl von relevanten Einflussfaktoren auf die Thrombenbildung an Zuflusskanülen von VAD dar. Bisherige veröffentlichte Untersuchungen

beschränkten sich meist auf einzelne Aspekte, häufig in Form von computergestützten Simulationen.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie waren: Eine texturierte Oberfläche der Zuflusskanüle ist Voraussetzung für ein schnelles und homogenes Einwachsen der Kanüle und damit ein minimiertes Risiko der Thrombenbildung an der Durchtrittsstelle. Spezielles Augenmerk ist bei der Festlegung des Übergangs von texturierter zu polierter Oberfläche notwendig hinsichtlich Position und Konfiguration, da dieser einen zusätzlichen Ausgangspunkt für die Entwicklung von thrombotischen Ablagerungen darstellt.

Abstract

Interfacing elements of ventricular assist devices (VAD) are prone to thrombus generation due to the thrombogenicity of the blood-contacting surfaces. Especially the intraventricular VAD inflow cannula has a high risk for embolizations causing pump thromboses or stroke secondary to thrombotic mass mobilization.

Between 2009 and 2021, thrombus formations around the inflow cannula of the Medtronic HVAD™ systems were documented in 175 explanted hearts after heart transplantation or from deceased patients. Since the formerly polished inflow cannula was texturized by sintered titanium microspheres, photographic derived planimetric analysis of the thrombus load could be performed in both versions of the device (46 [Pol] investigated cases; 131 [sTi] cases). The thrombus load was correlated with geometric, hemodynamic and time depending factors.

There was a significantly reduced thrombus load at the entry site of the sintered inflow cannula (91.3% [Pol] vs. 36.7% [sTi]; $p < 0.0001$; mean length 7.6mm [Pol], 1.9mm [sTi]; $p < 0.0001$ [1]). However, the transition area between the sintered lower part of the cannula and the polished tip represents a new critical location for thrombus formation. The thrombus load increased with increasing time on VAD support (1-90 postoperative days (POD): 1.96mm vs. >90 POD: 3.03mm; $p = 0.013$ [1]). Overall, there was no difference in the incidence of thrombus development at any of the two locations following the design adjustment (91.3% [Pol], 86.3% [sTi]; $p = 0.372$ [1]).

Up to date this study is the first clinical observation of a multitude of relevant factors determining thrombus growth at the inflow cannula of VAD. Other studies are mostly limited to single aspects predominantly using computational simulations.

The main findings are: a structured inflow cannula surface is a prerequisite for homogenous and efficient wound healing and thus minimizes the risk of thrombogenesis at the entry site of the cannula. The transition from the structured to the polished part of the cannula requires special attention in terms of position and configuration, since this represents a new area at risk for thrombotic deposit development.

1. Einleitung

1.1 Historie der Entwicklung von VAD Systemen

Seit nahezu 40 Jahren werden künstliche Systeme zum Ersatz oder zur Unterstützung des terminal erkrankten Herzens kommerziell eingesetzt [2-5].

Systeme zum Ersatz des Herzens (Kunstherz, Total Artificial Heart – TAH) werden nach Exzision des Herzens direkt an den Stümpfen der großen Gefäße und i.d.R. an die Vorhöfe nach Entfernung der Ventrikel auf Klappenebene angeschlossen [6, 7]. Diese Systeme zum Ersatz des Herzens werden in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet.

Herzunterstützungssysteme (Ventricular Assist Device – VAD) bestehen aus einer oder zwei Blutpumpen, je nachdem, ob nur eine Herzhälfte oder beide soweit geschädigt sind, dass sie mechanisch unterstützt werden müssen. An der zu unterstützenden Herzhälfte (in ca. 90% ist das die linke Herzhälfte [8, 9]) wird die Blutpumpe mit einer Zuflusskanüle angeschlossen. Durch entsprechende Auslasskanülen wird das Blut zurück in das Gefäßsystem der Patient:innen gepumpt.



Abbildung 1: BerlinHeart EXCOR®

Extrakorporales/parakorporales Herzunterstützungssystem. Darstellung mit zwei Blutpumpen zur biventrikulären Herzunterstützung. (BerlinHeart GmbH, mit freundlicher Genehmigung).

Bei den ersten kommerziell verfügbaren Herzunterstützungssystemen waren die in der Regel pneumatisch betriebenen pulsatilen Blutpumpen außerhalb des Körpers platziert und über lange perkutane Kanülen mit dem Gefäßsystem der Patient:innen verbunden. Zunächst wurden die Zuflusskanülen zu den Pumpen fast ausschließlich am linken bzw. rechten Vorhof angeschlossen. Später kamen bei den damals etablierten extrakorporalen oder auch als parakorporal bezeichneten Systemen (BerlinHeart EXCOR[®], Berlin, Deutschland [10], Thoratec PVAD, Pleasanton, CA, USA [11], Medos HIA-VAD, Stolberg Deutschland [12]) für die Unterstützung des linken Ventrikels (Left Ventricular Assist Device - LVAD) auch Kanülen zum Anschluss an den Apex des linken Ventrikels zum Einsatz. Die Auslass- bzw. Gefäßkanülen wurden beim LVAD an die Aorta bzw. bei Systemen zur Unterstützung des rechten Ventrikels (Right Ventricular Assist Device - RVAD) an die Pulmonalarterie angeschlossen (Abbildung 1).

Erstmals mit dem HeartMate-I (Thermocardio Systems Inc. - TCI, Woburn, MA, USA) war 1986 ein implantierbares LVAD kommerziell verfügbar, bei dem der Pumpenkörper in den Körper der Patient:innen implantiert wurde (intrakorporales Herzunterstützungssystem).

Die erste Version des HeartMate-I, einer Membranpumpe, wurde wie bei den mit Druckluft betriebenen parakorporalen Systemen durch eine fahrbare Konsole pneumatisch angetrieben. Beim 1990 eingeführten Nachfolgemodell HeartMate-XVE war ein Elektromotor mit Nockengetriebe zur Bewegung der Pumpenmembran in die Luftkammer der von der äußeren Geometrie her unveränderten Pumpe integriert (Abbildung 2) [13].

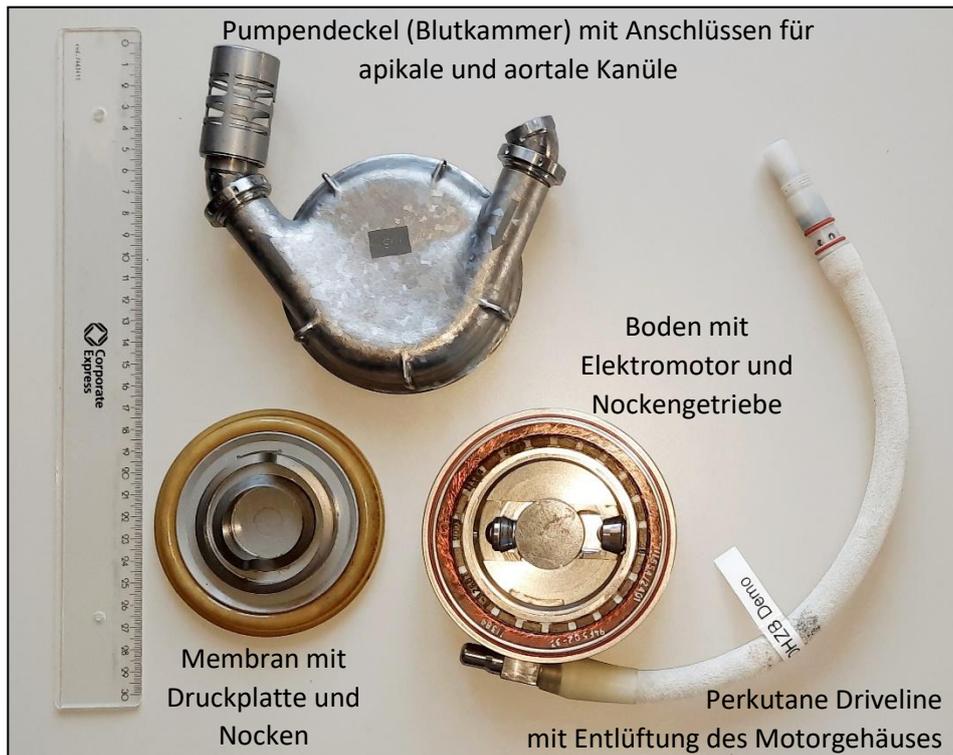


Abbildung 2: TCI HeartMate XVE

Elektromotorisch angetriebenes linksventrikuläres „vollständig implantierbares“ pulsatile Herzunterstützungssystem der ersten Generation (Kaufmann / DHZB 2022)

In den folgenden Jahren erlangten weitere elektrisch (elektromotorisch oder elektromagnetisch) angetriebene pulsatile Systeme (Novacor[®] LVAS N100 Left Ventricular Assist System, World Heart Inc., Ottawa, Kanada - klinisch erstmalig 1984 eingesetzt, kommerziell seit 1993 verfügbar [14, 15] (Abbildung 3 ¹) und LionHeart LVD-2000, Arrow International, Reading, PA, USA [16]) die Marktzulassung. Aufgrund ihrer Baugröße (Durchmesser des TCI HeartMate ca. 11cm) wurden alle diese Verdrängerpumpen in abdominalen Position präperitoneal implantiert.

¹ Mit freundlicher Genehmigung von Medtronic, plc © 2022.

WorldHeart Corporation wurde 2012 von HeartWare International Inc. gekauft, HeartWare Inc. wurde 2016 von Medtronic plc erworben.

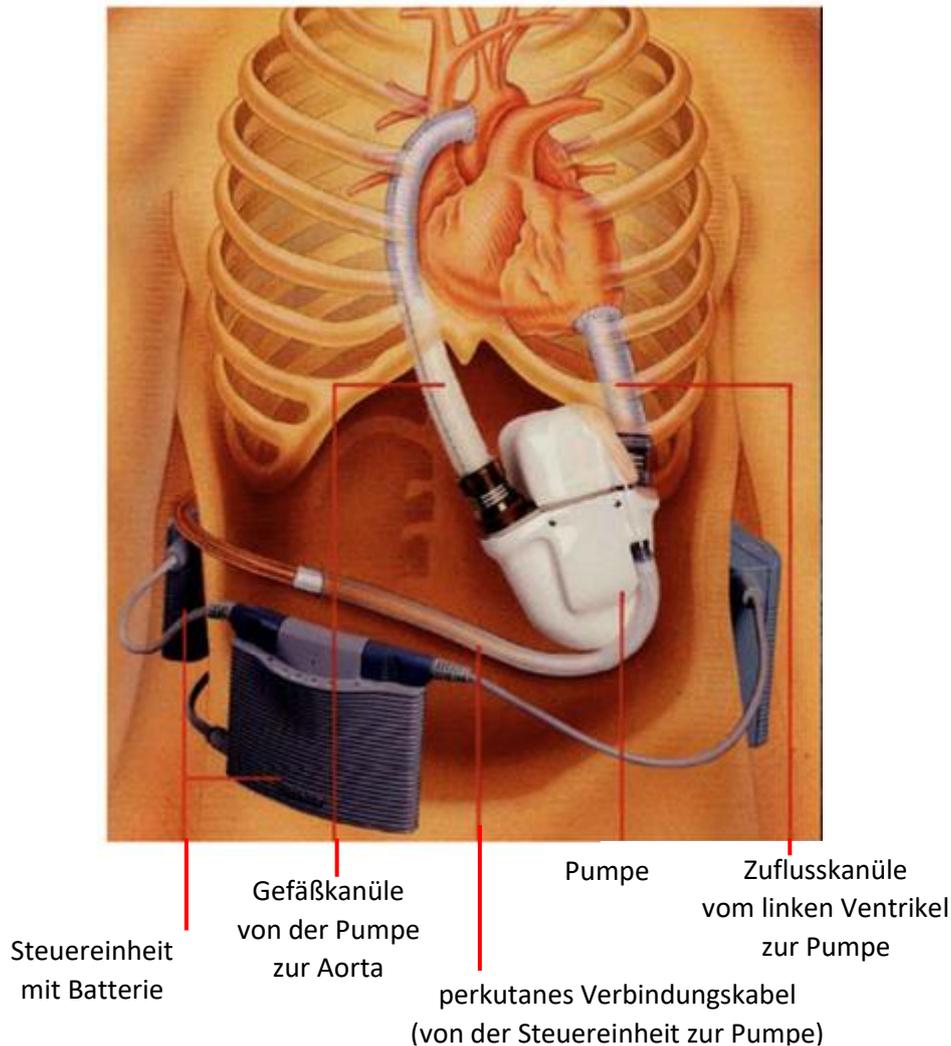


Abbildung 3: WorldHeart Novacor N100

Elektromagnetisch angetriebenes linksventrikuläres „vollständig implantierbares“ pulsatile Herzunterstützungssystem der ersten Generation (Image used with permission from Medtronic, plc © 2022)

Diese Pumpen mit integriertem Antrieb wurden als (vollständig) implantierbare LVAD der ersten Generation bezeichnet. Nicht allein aufgrund der durch die anatomischen Gegebenheiten notwendigen Positionierung der Pumpe, sondern auch wegen der besseren Strömungsdynamik und einer optimalen Entlastung des Herzens wurden diese implantierbaren LVAD mit dem Zufluss zur Pumpe am Apex des linken Ventrikels angeschlossen. Die Verbindung von der Blutpumpe zum Gefäßsystem der Patient:innen erfolgte über großkalibrige Gefäßprothesen, wie sie auch in der Aorten Chirurgie eingesetzt werden. Aufgrund der hohen Volumenstromspitzen, bedingt durch die pulsatile Arbeitsweise, sowie der großen Kanülenlängen, die durch die

abdominale bzw. präperitoneale Lage der Pumpe in einer chirurgisch präparierten Tasche unter dem Musculus rectus abdominis [17] notwendig waren, wurden Prothesen mit einem Durchmesser von 22mm gewählt, um den Strömungswiderstand und damit energetische Verluste zu reduzieren.

Im Jahr 1998 wurde mit dem DeBakey-System (Abbildung 4: Micromed DeBakey, Houston, Texas, USA [18]) weltweit erstmals eine Turbine als implantierte Blutpumpe für die Langzeitunterstützung klinisch eingesetzt [19].



Abbildung 4: Micromed DeBakey VAD™

Erste klinisch eingesetzte axiale Rotationsblutpumpe mit mechanischer Rotorlagerung (Kugellagerlager) (Kaufmann, Haselbach / DHZB 2013)

Solche Rotationsblutpumpen erzeugten bei konstanter Rotordrehzahl einen kontinuierlichen Blutfluss. Sie benötigen anders als pulsatile Verdrängerpumpen kein Speichervolumen für das zu fördernde Blut, da es nach Drainage aus dem linken Ventrikel direkt in die Aorta gepumpt wird. Diese Turbinen waren daher wesentlich kleiner. Die geringeren Maße, der mechanisch weniger komplexe Aufbau und der geringere Energieverbrauch durch die kontinuierliche Pumpweise ermöglichten eine deutliche Gewichtsreduktion. Künstliche, in die Blutpumpe integrierte „Herz-“ Klappen zur Erzeugung eines gerichteten Blutflusses waren nicht mehr notwendig [20]. Dadurch,

dass grundsätzlich nur ein sich bewegendes Bauteil (der Rotor bzw. Impeller der Turbine, der das Blut fördert) erforderlich ist, waren diese Systeme langlebig.

Bei entsprechender Konzipierung der Rotorlagerung (hydrodynamische, ggf. in Kombination mit passiv-magnetischer Lagerung, oder auch aktiv magnetische Lagerung, bei der der Rotor durch ein geregeltes Magnetfeld in der Schwebelage gehalten wird) ist der Impeller im Betrieb berührungslos gelagert. Es gibt somit keinen Verschleiß, nur geringe Reibungsverluste aufgrund der Viskosität des Blutes (Flüssigkeitsreibung) und damit eine inhärente hohe Ausfallsicherheit. Die geringeren energetischen Verluste durch den kontinuierlichen Fluss, den diese Rotationsblutpumpen (continuous flow VAD – CF-VAD) erzeugen, bewirken einen deutlich reduzierten Stromverbrauch gegenüber der ersten Generation pulsatile Systeme. Die Stromversorgungskomponenten (wieder aufladbare Batterien) können dadurch bei längerer Laufzeit kleiner und leichter sein. Allerdings weisen diese Systeme durch die großen Scherkräfte, die durch die hohe Relativgeschwindigkeit zwischen Impeller und Gehäusewand und die geringen Spaltmaße dort erzeugt werden, eine höhere Belastung und damit Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile, insbesondere der Thrombozyten, aber auch langkettiger Moleküle (wie z.B. von-Willebrand-Faktor), und dadurch eine hohe Aktivierung des Gerinnungssystems auf [21]. Trotzdem sind die Komplikationsraten im Vergleich mit den Verdrängerblutpumpen geringer, die Überlebensraten höher [22]. CF-VAD können aufgrund der geringeren Größe intrathorakal implantiert werden. Die Kanüle zum Anschluss an die Aorta war wesentlich kürzer als bei abdominaler Lage von LVAD der ersten Generation.

Aufgrund der geringeren Strömungsverluste in den kürzeren Auslasskanülen (Outflowgraft), dem kontinuierlichen Blutfluss mit geringeren Volumenstromspitzen (bei pulsatile Systemen bis zu ca. 3 mal so hoch wie bei kontinuierlich fördernden Systemen) kommen bei den CF-VAD übliche Gefäßprothesen mit Durchmessern von 10mm bis 14mm zum Einsatz. Diese führen mit üblicher End-zu-Seit-Anastomose den Blutstrom von der Pumpe in die Aorta, wobei das Ende der Gefäßprothese meist in einem Winkel von 45-60° seitlich an das Gefäß angenäht wird. Es gibt wenige Publikationen, die sich mit dieser Anastomose befassen, überwiegend in-silico Studien [23-26]. Dieser Übergang vom technischen zum biologischen System (Graft zum Anschluss der Blutpumpe an das Gefäßsystem der Patient:innen) ist klinisch

weitgehend komplikationsfrei. Die chirurgische Technik ist seit Jahrzehnten in der Gefäßchirurgie etabliert.

Die Zuflusskanülen von CF-VAD werden zum einen aus anatomisch-geometrischen Gründen, zum anderen aus funktionalen Gründen, z.B. einer optimalen Entlastung des linken Ventrikels [27], heute bei allen kommerziellen VAD-Systemen zur Langzeit- oder dauerhaften Unterstützung im Apex des linken Ventrikels implantiert. Nur so ist sowohl eine gute Drainage des Blutes vom linken Ventrikel zur Blutpumpe (Volumenentlastung des linken Ventrikels (LV)) als auch eine Druckentlastung des LV möglich [28].

Die Lebensdauer der Systeme ist im Prinzip unbegrenzt und die Lebensqualität für die Patient:innen verbessert gegenüber den Systemen der ersten Generation [17]. Rotationsblutpumpen haben sich letztendlich als VAD durchgesetzt.

Zunächst kamen als CF-VAD axiale Turbinen zum Einsatz. Sie werden demzufolge als implantierbare VAD der zweiten Generation bezeichnet (DeBakey, Micromed; INCOR[®], BerlinHeart [29]; HeartMate II[™], Thoratec, später St. Jude Medical jetzt Abbott, Chicago, IL, USA, [30]; Jarvik 2000[®], Jarvik Heart Inc, New York, NY, USA [31]).

Diese Systeme wurden standardmäßig präperitoneal implantiert [32]. Dazu musste vom Chirurgen eine Tasche unterhalb des Herzens bzw. oberhalb des Zwerchfells präpariert werden.

Da die Pumpen der zweiten Generation implantierbarer Langzeitunterstützungssysteme in der chirurgisch präparierten Tasche fixiert lagen, fand durch die Ventrikelkontraktionen eine Relativbewegung zwischen Pumpe und Apex statt. Die Anastomose der Zuflusskanüle war prinzipiell mechanisch belastet. Je nach Systemdesign war diese mechanische Belastung unterschiedlich ausgeprägt. Ein Titanrohr z.B. beim Micromed DeBakey VAD[™], d.h. eine starre Verbindung von der an den Apex des LV angenähten Kanüle zur in der präperitonealen Tasche liegenden Pumpe bewirkte eine hohe mechanische Belastung der Durchtrittsstelle der Kanüle durch das Myokard.

Im Gegensatz dazu wiesen Zuflusskanülen aus Silikon (BerlinHeart INCOR[®]) eine transversale Flexibilität auf. Diese bewirkte eine mechanische Entkoppelung in

zumindest einer Ebene. Die mechanische Belastung der Wunde war reduziert, die Wundheilung verbessert und damit das Potenzial für Thrombenwachstum an dieser Stelle geringer.

Beim HeartMate II™ befand sich zwischen der im Apex liegenden Titankanüle und dem Anschlussknie am Zufluss der Pumpe ein Interponat aus Graftmaterial, gehalten durch einen Silikonfaltenbalg (Abbildung 5, siehe Pfeil). Durch die Flexibilität in longitudinaler wie auch transversaler Richtung, in einem begrenzten Maß auch bzgl. Torsion um die Längsachse der Kanüle, waren Pumpe und apikale Kanüle weitestgehend mechanisch entkoppelt. Die mechanische Belastung war wesentlich reduziert. Bei diesem System zeigte sich ein gutes Einwachsvermögen der Zuflusskanüle, was vermutlich auch auf diese Konstruktion zurückzuführen ist.

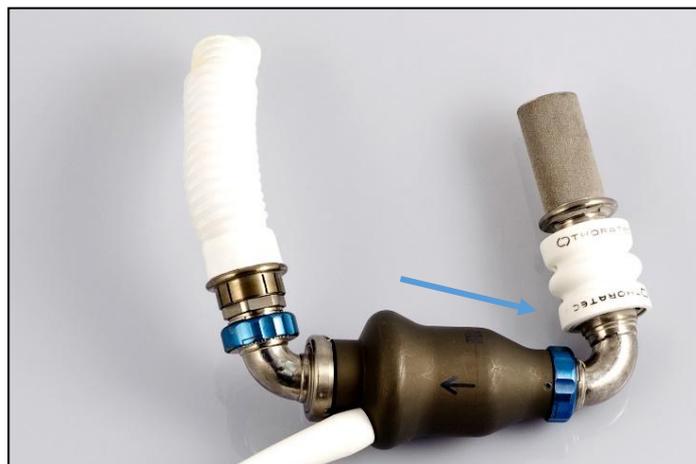


Abbildung 5: Abbott HeartMate II™

Axiale Rotationsblutpumpe mit einer in allen Freiheitsgraden flexiblen Verbindung (s. Pfeil) zwischen der in einer chirurgisch präparierten Tasche liegenden Pumpe und der im Apex des linken Ventrikels liegenden Titankanüle (Kaufmann, Haselbach / DHZB 2013)

Bei der heutigen, dritten Generation von implantierbaren LVAD (Medtronic Heartware HVAD™ und Abbott HeartMate 3™), den Radialturbinen, ist die Zuflusskanüle in die Pumpe integriert, d.h. Bestandteil der Pumpe selber. Dadurch ist das System wesentlich kompakter, die Pumpe liegt direkt am Apex des LV und kann intraperikardial platziert werden. Es muss keine Tasche für die Pumpe präpariert werden. Die Pumpe

bewegt sich mit dem sich kontrahierenden Ventrikel mit. Trotz starrer Kanüle ist die Ursache für eine mechanische Belastung an der Zuflusskanülenanastomose damit weitgehend eliminiert. Ausnahmen stellen die ersten Systeme radialer CF-VAD dar, die durch eine vergleichsweise lange Zuflusskanüle dennoch in einer chirurgisch präparierten Tasche platziert wurden (VentrAssist™, VentraCor, Chatswood, Australien [33] / CorAide, Arrow International, Reading, PA, USA [34] / DuraHeart®, Terumo Heart, Ann Arbor, MI, USA [35]). Tabelle 1 fasst die in den letzten 30 Jahren kommerziell verfügbaren Systeme zusammen.

Nach der Einführung von CF-VAD mit dem DeBakey-System Ende des letzten Jahrhunderts kam in kurzer Folge eine Vielzahl von verschiedenen CF-VAD-Systemen auf den Markt, die mit der Hoffnung auf deutliche Verbesserungen z.B. in Bezug auf Hämokompatibilität oder den Wirkungsgrad der Pumpe und damit eine reduzierte Leistungsaufnahme verbunden waren. Die Implantationszahlen der neuen Systeme waren zunächst begrenzt, da die Gesamtzahl der Implantationen von VAD Systemen nicht in entsprechendem Maß zunahm.

Tabelle 1 Implantierbare LVAD-Systeme der 1. bis 3. Generation

Produkt	Firma	erste Impl	Vol. [cm ³]	Gew. [g]	Lagerung	Pumpfunktion	Antrieb
1. Generation: Implantierbare Verdrängerpumpe							
Novacor [®] N100	WorldHeart	1984	700	1.800	Spitzenlager	Blutsack/ Druckplatten	Elektromagnet
HeartMate XVE	Thoratec	1991	600	1.200	Wälzlager	Membrane/ Druckplatte	Elektromotor
LionHeart LVD-2000	Arrow	1999	NA	1.300	Wälzlager	Membrane/ Druckplatte	Elektromotor
2. Generation: Rotationsblutpumpe, axiale Turbine, mechanische Lagerung *							
DeBakey VAD [™]	Micromed Technologies	1998	38	115	Kugel/ Kalottenlager	axiale Turbine	direkt
Jarvik 2000 [®]	Jarvik Heart	2000	25	90	Spitzenlager	axiale Turbine	direkt
INCOR [®]	BerlinHeart	2002	60	200	aktiv magn.	axiale Turbine	direkt
HeartMate II [™]	Thoratec	2003	663	180	Kugel/ Kalottenlager	axiale Turbine	direkt
3. Generation: Rotationsblutpumpe, radiale Turbine, berührungslose Lagerung **							
VentrAssist [™]	VentraCor	2003	NA	298	hydrodynamisch	radiale Turbine	direkt
DuraHeart [®]	Terumo	2004	180	540	aktiv magn. / Wälzlager	radiale Turbine	Elektromotor
CorAide	Arrow	2005	NA	293	magn./ hydrodyn.	radiale Turbine	direkt
HVAD [™]	Medtronic HeartWare	2006	45	145	passiv magn. hydrodyn	radiale Turbine	direkt
HeartMate 3 [™]	Abbott	2014	80	200	aktiv magn.	radiale Turbine	direkt

Impl: Implantation, Vol: Volumen, Gew: Gewicht, magn: magnetisch, hydrodyn: hydrodynamisch

* Ausnahme INCOR[®]: aktiv magnetisch gelagerter Impeller

** Ausnahme DuraHeart[®]: separater Elektromotor mit kugelgelagertem Rotor in separatem Kompartiment, Antrieb des Impellers über Magnetkupplung

Mit der zweiten Dekade dieses Jahrhunderts trat eine Konsolidierung des Marktes ein, da die meisten neuen Systeme sich nicht am Markt durchsetzen konnten. Die zwei in der letzten Dekade überwiegend eingesetzten Systeme waren das Medtronic HeartWare HVAD™ (im Sommer 2021 vom Hersteller Medtronic weltweit vom Markt genommen [36]) und das Abbott HeartMate 3™ (Abbildung 6).

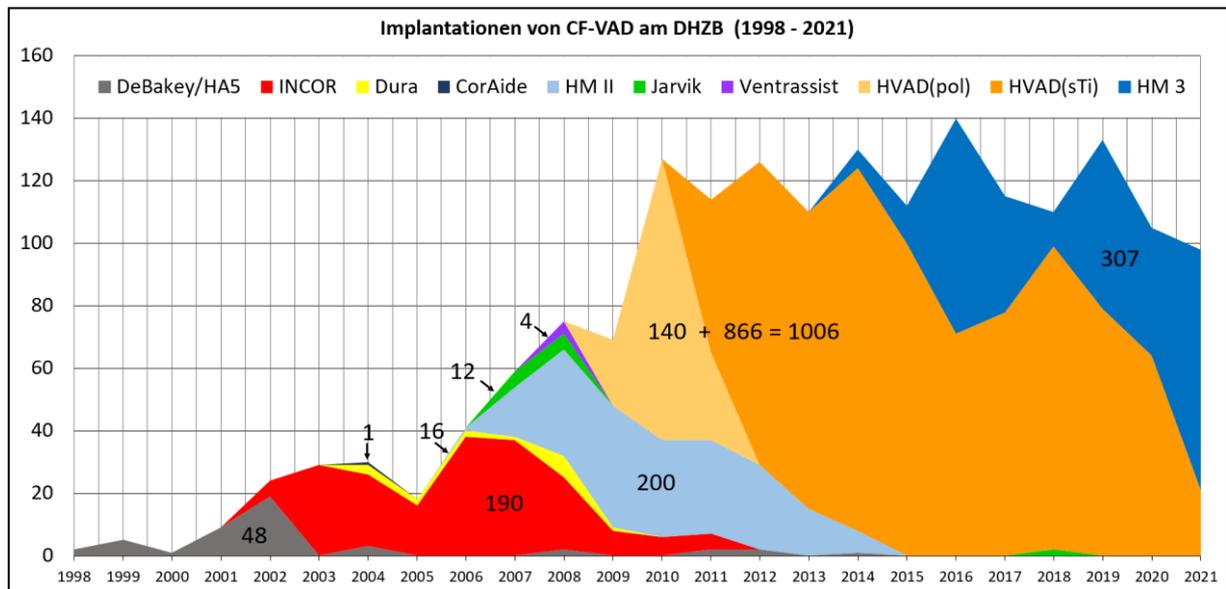


Abbildung 6: Patient:innen mit implantierten CF-LVAD-Systemen 1998 bis 2021
Implantationen am Deutschen Herzzentrum Berlin (Kaufmann, DHZB 2022)

1.2 Forschungsgegenstand: Apikale Zuflusskanüle von CF-VAD

Die Zuflusskanüle heutiger CF-VAD wird im Apex des linken Ventrikels platziert. Die apikale Durchtrittsstelle stellt die entscheidende technisch-biologische Schnittstelle zwischen VAD und dem Herzen der Patient:innen dar. Die Wunde, die durch die Exzision des Myokardzylinders zur Implantation der Zuflusskanüle entstanden ist, muss für einen unkomplizierten Langzeitverlauf schnell und sauber einheilen. Ist die Wundheilung verzögert oder kann das Myokard nicht endgültig abheilen, stellt permanent vorhandenes oder gegebenenfalls zunehmendes Thrombenmaterial ein Risiko für Embolisationen dar.

Entsprechend der Virchowschen Trias [37] ist das Thrombenbildungspotential an der Wundfläche erhöht. Die erhöhte lokale Thrombogenität entsteht durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen [38], durch Gewebstrümmer, die kontaktaktivierend wirken, und durch die generelle Aktivierung des Gerinnungssystems aufgrund der Fremdoberfläche des VAD im Blutkontakt sowie durch die mechanische Belastung des Blutes durch die hohen Scherkräfte beim Betrieb der Pumpe. Eine suffiziente Antikoagulation ist direkt nach der Operation wegen Blutungsrisiken nicht möglich, sondern wird erst nach einigen Tagen begonnen.

Bei gut einem Dutzend verschiedener LVAD-Systeme, z.T. mit mehreren Modellvarianten, ergibt sich eine Vielzahl von Charakteristika apikaler Zuflusskanülen durch folgende Kombinationen

- verschiedene Materialien wie Silikon, Titan, Polyesterverlour
- verschiedene Oberflächenstrukturen, wie hochglatt beschichtetes Silikon, poliertes Titan, texturierte Oberflächen mit gesinterten Mikrokugeln aus Titan [39, 40] oder einer Manschette aus Polyesterverlour
- unterschiedliche Arten des Übergangs von texturierten zu polierten Abschnitten der Zuflusskanüle
- unterschiedliche effektive intracavale Kanülenlängen
- unterschiedliche Kanülenlängen außerhalb des Herzens – bestimmend für eine mechanische Belastung der Anastomose (Hebelarm)
- unterschiedliche Längenabschnitte einer Strukturierung bis hin zur vollständig texturierten Oberfläche

- verschiedene Elastizitätswerte und Bewegungsfreiheitsgrade der Kanülen von starr (siehe auch Abb. 3: starres Titanrohr) bis in allen Ebenen flexibel (siehe auch Abb. 4 blauer Pfeil: Silikonfaltenbalg).

Tabelle 2 Konfiguration apikaler Zuflusskanülen von LVAD der 2. und 3. Generation

System	Material apikale Kanüle	Material Strukturierung	Länge d. Strukturierung	Mechanische Entkoppelung	Pumpenlage	Besonderheiten
VAD der 2. Generation (axiale Turbine, mechanische Lagerung) Ausnahme INCOR®: aktive magnetische Lagerung						
DeBakey	Titan	Polyester-velourmanschette	ca. 50%	keine	präperitoneal	trompetenförmiger Zufluss
Jarvik 2000® (bis Juli 2008)	Titan	n.a. (poliert)	n.a.	n.a.	intra-ventrikulär	Pumpe liegt komplett im Linken Ventrikel
Jarvik 2000® (ab Juli 2008)	Titan	Titangesintert	ca. 80%			
INCOR®	Silikon	Polyester-velourmanschette	ca. 50%	gering - (Silikonkanüle)	präperitoneal	über die Jahre div. Längskonfigurationen
INCOR®	Silikon	Titan-teilgesintert	ca. 80%			
HeartMate II™	Titan	Titangesintert	100%	vollständig (Graftinterponat)	präperitoneal	
VAD der 3. Generation (radiale Turbine, berührungsfreie Lagerung) Ausnahme DuraHeart®: kugelgelagerter Motor						
VentrAssist™	Silikon	n.a. (vollständig glatt)	n.a.	gering – (Silikonkanüle)	präperitoneal	trompetenförmiger Zufluss
DuraHeart®	Titan	n.a. (vollständig poliert)	n.a.	keine	präperitoneal	
CorAide	Titan	Titan-teilgesintert	ca. 90%	keine	präperitoneal	
HVAD™ (bis 2012)	Titan	n.a. (vollständig poliert)	n.a.	nicht relevant * (*intrapericardiale Lage)	intrapericardial	
HVAD™ (ab 2012)	Titan	Titan-teilgesintert	50%			
HeartMate 3™	Titan	Titangesintert	100%	nicht relevant * (s. HVAD™)	intrapericardial	

VAD: ventricular assist device, n.a.: nicht anwendbar

Es gibt wenige Publikationen, welche klinische Untersuchungen solcher Merkmale außerhalb von reinen Simulationen repräsentieren [41]. Zum Einfluss des Kanülendesigns auf das Thrombenwachstum kommen mögliche Einflüsse durch patient:innenspezifische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung usw. hinzu. Hämodynamische Unterschiede können ein Thrombenwachstum begünstigen oder aber diesem entgegenwirken: eine gute Umspülung der Kanüle bewirkt ein verbessertes Auswaschen durch die Vermeidung von Stasebereichen [42, 43]. Dies wird z.B. durch ein großes Cavum begünstigt². Ist der Ventrikel klein, so liegt die Kanüle insbesondere im unteren Bereich mehr an der Ventrikelwand an³. Ein Blutaustausch ist dadurch behindert, im Spalt zwischen Myokard und Kanülenoberfläche bildet sich ein Bereich der Blutstase [44].

Die Kontraktilität des unterstützten Herzens hat ebenfalls Einfluss auf die Strömungsbedingungen im linken Ventrikel und damit auf das Auswaschen, insbesondere im oberen Abschnitt der Kanüle. Gleichzeitig erhöhen starke Kontraktionen jedoch die mechanische Belastung des Myokards/Endokards an der Durchtrittsstelle, was ein erschwertes Einheilen zur Folge haben kann und damit im frühpostoperativen Verlauf dort eher einen prokoagulatorischen Faktor darstellt.

Grundvoraussetzung für eine Thrombenfreiheit um die Zuflusskanüle ist eine suffiziente Antikoagulationstherapie, die möglichst konstant über den gesamten Unterstützungszeitraum bestehen sollte. Der Zeitanteil, in dem der therapeutische Zielbereich eingehalten wird (TTR - Time in Therapeutic Range), kann je nach Patient:innencompliance, Art und Engmaschigkeit der Gerinnungskontrolle aber auch durch Einflussfaktoren auf das Gerinnungssystem wie die Leberfunktion, Medikamenteninteraktionen oder Infektionen, starken Schwankungen unterliegen [45].

Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurden zwischen 2009 und 2021 bei über 1000 Patient:innen das HVAD™-System eingesetzt, so dass klinische Untersuchungen an einer ausreichend großen Anzahl möglich waren und statistisch gesicherte Ergebnisse erwartet werden konnten. Das HVAD™-System bot ideale Voraussetzungen für

² Bei terminaler Herzinsuffizienz aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie ist der linke Ventrikel stark vergrößert.

³ Bei ischämischen Kardiomyopathien, wie z.B. einem akuten Herzinfarkt, ist das Herz i.d.R. nicht stark vergrößert.

Untersuchungen an der Zuflusskanüle, weil diese im Verlauf modifiziert wurde: die zunächst vollständig polierte Kanüle wurde ab 2012 in der unteren Hälfte mit einer titangesinterten Beschichtung versehen, wodurch die äußere Oberfläche texturiert war.

Durch die nur partielle Sinterung der 2012 eingeführten Version entstand ein Übergang von gesinterter zu polierter Oberfläche (Abbildung 7). Ansonsten wurden keine Veränderungen am Pumpendesign durchgeführt. Die klinisch relevanten Rahmenbedingungen, wie Antikoagulationsregime, chirurgische Technik oder auch das Nachsorgekonzept, waren in diesem Zeitraum am DHZB unverändert [46].



Abbildung 7: Medtronic HVAD™

radiale Blutpumpe mit Modifikation der unteren Hälfte der Zuflusskanüle durch Titansinterung (Kaufmann, Haselbach / DHZB 2013)

1.3 Zielstellung und Hypothesen

Die Durchtrittsstelle der Zuflusskanüle von CF-VAD durch das Myocard am Apex des LV stellt eine Wunde dar. Der Heilungsprozess ist mit der Bildung von Thromben an den Wundrändern verbunden [38]. Das Ziel der Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine titangesinterte äußere Oberfläche der Zuflusskanüle bei CF-VAD einen Einfluss auf das Einwachsverhalten bzw. auf das Thrombenwachstum im Bereich der Zuflusskanüle zeigt [40, 47] und durch welche Parameter dieses wesentlich beeinflusst wird. Ein am Beispiel des HVAD™ Systems gewonnenes tieferes Verständnis von Designdetails der

Zuflusskanülen kontemporärer CF-VADs kann letztlich für zukünftige Entwicklungen hilfreich sein.

Anhand einer retrospektiven Studie soll untersucht werden, ob die Zuflusskanüle beim Medtronic Heartware HVAD™ durch die Designmodifikation „Sinterung der unteren Hälfte der Kanüle“ im Bereich der myokardialen Wunde vorteilhaft hinsichtlich der Ausbildung von Thromben gegenüber einer vollständig polierten Oberfläche der Zuflusskanüle des ursprünglichen Designs ist.

Annahmen:

1. Eine titangesinterte Oberfläche im Bereich der apikalen Durchtrittsstelle der Zuflusskanüle des HVAD™ weist ein vermindertes Thrombenwachstum an dieser Stelle gegenüber einer vollständig polierten Zuflusskanüle auf.
2. Die Inzidenz der Thrombenbildung am Übergang der gesinterten Oberfläche zur polierten oberen Hälfte der Zuflusskanüle und an der Basis der Zuflusskanüle ist geringer als die Inzidenz an der Basis bei Pumpen mit vollständig polierter Zuflusskanüle (bei diesen Pumpen gibt es keinen Übergang).
3. Geometrische und hämodynamische Faktoren haben keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Thrombenlast.
4. Demografische Faktoren sind in beiden betrachteten Gruppen:
Patient:innen mit HVAD™-System der ersten Version (polierte Zuflusskanüle) und Patient:innen mit HVAD™-System der zweiten Version (teilgesinterte Zuflusskanüle) gleich, so dass ein Einfluss dieser Faktoren auf die Thrombenlast zwischen den beiden Gruppen gleich ist und das Ergebnis nicht verfälscht wird.

Primäre Hypothesen

1.a Nullhypothese:

Es gibt keinen messbaren Unterschied hinsichtlich Thrombenwachstum ausgehend von der Durchtrittsstelle von titangesinterten oder polierten Zuflusskanülen des HVAD™-Systems.

1.b Alternative Hypothese:

Titangesinterter Zuflusskanülen des HVAD™-Systems weisen ein verändertes Thrombenwachstum an der Durchtrittsstelle gegenüber vollständig polierten Zuflusskanülen auf.

2.a Nullhypothese:

Das Thrombuswachstum (Inzidenz/Menge) an der Basis und am Übergang von der titangesinterter unteren Hälfte der Zuflusskanüle des HVAD™-Systems zur polierten oberen Hälfte unterscheidet sich nicht vom Thrombuswachstum nur an der Basis bei polierten Systemen.

2.b Alternative Hypothese:

Das Thrombuswachstum (Inzidenz/Menge) an der Basis und am Übergang von der titangesinterter unteren Hälfte der Zuflusskanüle des HVAD™-Systems zur polierten oberen Hälfte unterscheidet sich vom Thrombuswachstum nur an der Basis bei polierten Systemen.

Weitere Annahmen

Es wird angenommen, dass das Thrombuswachstum an den Zuflusskanülen (sowohl an der Basis als auch am Übergang von gesinterter zu polierter Oberfläche) von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Einflussfaktoren für die Thrombenmenge können sein: geometrische Faktoren (Länge und Orientierung der Kanüle im Cavum des linken Ventrikels), hämodynamische Faktoren, die ein Auswaschen und damit eine Abnahme von Thrombenlast begünstigen können, sowie eine zeitliche Komponente.

Sekundäre Hypothese

3.a Nullhypothese:

Das Thrombenwachstum an gesinterter wie auch polierter HVAD™-Zuflusskanülen ist unabhängig von geometrischen, hämodynamischen oder zeitlichen Faktoren.

3.b Alternative Hypothese:

Das Thrombenwachstum an gesinterter wie auch polierter HVAD™-Zuflusskanülen hängt von geometrischen, hämodynamischen oder zeitlichen Faktoren ab.

1.4 Formale Genehmigung

Die der Arbeit zugrundeliegende retrospektive Studie zur Auswertung von Fotodokumentationen explantierter Herzen ist von der Ethikkommission der Charité genehmigt worden (EA2/204/18). Eine isolierte Entnahme der Herzspitze mit angeschlossener Blutpumpe bei verstorbenen Patient:innen ohne geplante Obduktion wurde nach erfolgter Zustimmung durch die Angehörigen im pathologischen Institut der Charité durchgeführt.

2. Methodik

Untersucht wurden Herzen mit angeschlossener HVAD™ Blutpumpe. Anhand einer fotodokumentarischen Auswertung wurde die Länge der Kanüle im Herzen, die Thrombenlast an der Durchtrittsstelle der Zuflusskanüle durch das Myokard sowie am Übergang vom gesinterten zum polierten Teil der seit 2012 geänderten Pumpe bestimmt. Weitere Kenngrößen wurden aus klinischen Befunden, Röntgenbildern und den routinemäßig abgespeicherten Logfiles des Herzunterstützungssystems ermittelt.

2.1 Fotografische Dokumentation des Pumpensitus im linken Ventrikel

Die Herzen wurden an der lateralen Wand längs aufgeschnitten. Aortenklappe und Mitralklappe wurden durchtrennt, so dass der linke Ventrikel aufgeklappt werden konnte (Abbildung 8). Die Zuflusskanüle wurde von mindestens zwei, wenn möglich vier Seiten (aus der Perspektive der lateralen Wand und aus der Richtung des Septums) fotografiert (Abbildung 9).

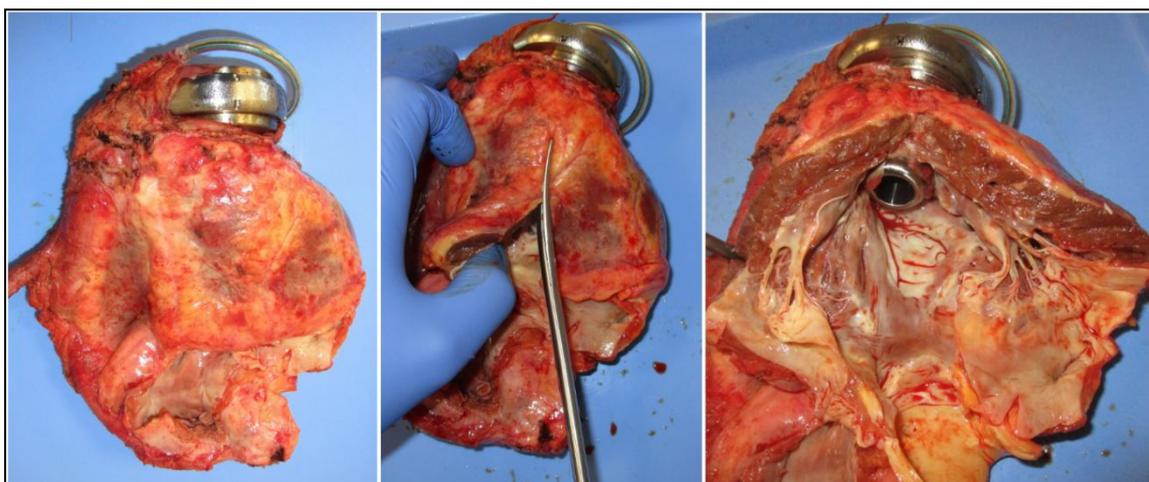


Abbildung 8: Präparation eines Herzens mit angeschlossener HVAD™ nach HTX.

Links: Herz mit LVAD. Mitte: Aufschneiden des linken Ventrikels durch Aortenklappe und Mitralklappe. Rechts: Aufgeschnittenes Herz mit Pumpe/Zuflusskanüle in situ (Kaufmann / DHZB 2022)

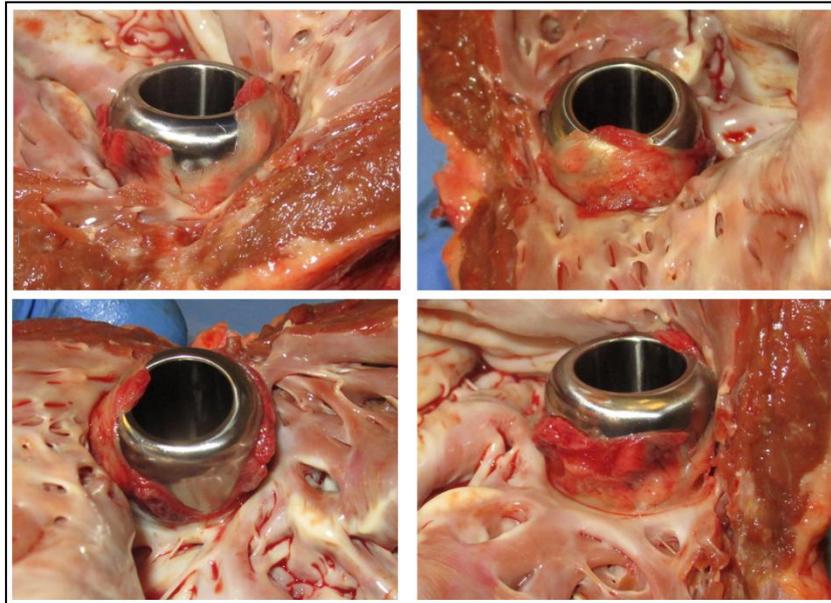


Abbildung 9: Fotodokumentation von vier Perspektiven der Zuflusskanüle im Herzen
Links oben - laterale Ansicht, dann jeweils um 90° gedreht, bis rechts unten: septale
Ansicht (Kaufmann / DHZB 2022)

Anhand dieser Fotodokumentation wurden bestimmt:

1. die Länge der Kanüle im Cavum des linken Ventrikels jeweils aus beiden Perspektiven.
2. die Länge von Thromben, die sich an der Durchtrittsstelle um die Kanüle herum gebildet haben, sowie der Anteil am Umfang der jeweiligen Hemisphäre (lateral oder septal).
3. die Länge von Thromben, die sich am Übergang gesintert zu poliert gebildet haben, sowie der Anteil am Umfang der jeweiligen Hemisphäre.

2.2 Vermessen der fotodokumentierten Thrombenbefunde

Anhand der fotografischen Befunde wurden die oben genannten drei Zielparameter mit einer planimetrischen Software (Datinf Measure Version 2.2, Datinf GmbH, Tübingen, Germany) als relative Längen ausgemessen. Da durch die notwendigerweise schräge Aufsicht auf die Zuflusskanüle in situ eine optische Verkürzung (Parallaxe) auftritt, musste zuerst der jeweils unterschiedliche Betrachtungswinkel jeder Aufnahme berechnet werden. Dieser kann anhand der sich im zweidimensionalen Raum elliptisch darstellenden kreisförmigen Kanülenöffnung bestimmt werden.

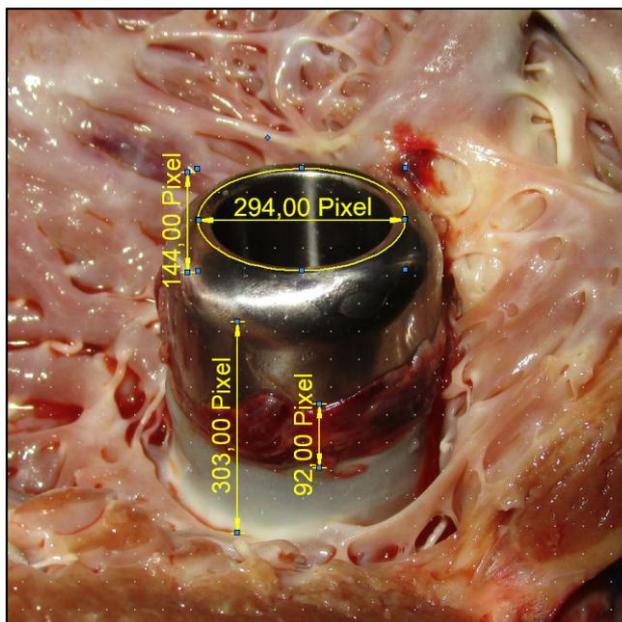


Abbildung 10: Ausmessen der Öffnungsellipse zur Berechnung der Parallaxe

Durchtrittslänge der Kanüle und Thrombuslängen werden damit berechnet. Der bekannte Öffnungsdurchmesser von 12,5mm entspricht in diesem Beispiel 294Pixel und bestimmt damit den Umrechnungsfaktor (Kaufmann / DHZB 2022)

Der horizontale Durchmesser der Ellipse ist nicht parallaktisch verkürzt und entspricht somit dem realen Durchmesser der Kanüle. Damit ist der Umrechnungsfaktor der mit der Planimetriesoftware ermittelten dimensionslosen Längenangabe zur realen Länge in mm bestimmt (Abbildung 10). Durch den ermittelten Betrachtungswinkel kann nun die tatsächliche Durchtrittslänge der Kanüle (freie Länge im Cavum) bestimmt werden, sowie die Länge von Thromben an der Kanüle. Das Ergebnis ist ein zweidimensionaler Wert für die Thrombuslast. Die Tiefe (Dicke) und damit das Volumen kann anhand der Fotodokumentation nicht bestimmt werden. Da nur ein Vergleich zwischen den ansonsten baugleichen beiden HVAD™-Systemen mit bzw. ohne Teilsinterung der Kanüle durchgeführt wird, kann die resultierende Thrombusfläche vereinfachend als aussagekräftige Größe verwendet werden.

2.3 Vergleich mit weiteren Einflussfaktoren

- Demografische Faktoren wurden in den beiden Patient:innenkohorten mit und ohne Sinterung der Zuflusskanüle verglichen.
- Geometrische Faktoren, welche die Lage im LV und damit die Möglichkeit der Umspülung der Kanüle (Washout-Effekt) beschreiben, wurden ebenfalls untersucht (die Länge und Ausrichtung der Kanüle im Cavum, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) als Maß für die Größe des Cavums).
- Hämodynamische Faktoren sind weitere untersuchte Faktoren (Ejektionsfraktion (EF), Öffnen der Aortenklappe bei Herzschlag, Pumpenfluss).

2.3.1 Demografische Faktoren

Alter bei Implantation, Geschlecht und Grunderkrankung wurden aus den Stammdaten der Patient:innen recherchiert. Komplikationen, die einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung von Thromben während der Zeit am Herzunterstützungssystem vermuten lassen, wurden aus der Verlaufsdokumentation des VAD-Teams am DHZB entnommen. Dies waren zum einen diagnostizierte Pumpenthrombosen, die nach Glass et al [48] durch Mobilisierung von außerhalb der Pumpe entstandenen und dann eingesaugten Thromben verursacht waren, als auch Thrombembolien, die vermutlich auf die gleiche Ursache zurückzuführen waren, wobei jedoch das Thrombenmaterial nicht in die Pumpe eingesaugt, sondern über die Aortenklappe in die cranialen Gefäße embolisiert war und entweder direkt zu einem ischämischen Schlaganfall geführt hat oder als hämorrhagischer Schlaganfall (Hirnblutung) diagnostiziert wurde. Durch einen thrombembolischen Gefäßverschluss kann das betroffene unterversorgte Areal nekrotisieren, wodurch das Gewebe der Gefäßwände geschwächt wird, was unter der notwendigen Antikoagulationstherapie bei VAD-Patient:innen [49, 50] zu einer sekundären Einblutung führen kann [51].

2.3.2 Geometrische Faktoren

Die freie Kanülenlänge im Cavum wurde, wie unter 2.2 beschrieben, aus der Fotodokumentation ermittelt.

Die Lage/Ausrichtung der Kanüle im Thorax der Patient:innen wurde aus den letzten verfügbaren Röntgenbildern in anterior/posterior (AP) Projektion ermittelt. Die Ausrichtung in frontaler Ebene wurde als Winkel zwischen Kanüle und Wirbelsäule direkt ausgemessen. In sagittaler Ebene wurde das gleiche Grundprinzip angewendet, wie bei der Bestimmung des Parallaxenwinkels für die Auswertung der Fotodokumentation, wie dies auch von anderen Arbeitsgruppen durchgeführt wurde [52, 53] und im Detail in [1] beschrieben wurde. Es wurde der Raumwinkel θ (Theta) (Abbildung 11) aus den beiden Winkeln in frontaler und sagittaler Ebene berechnet.

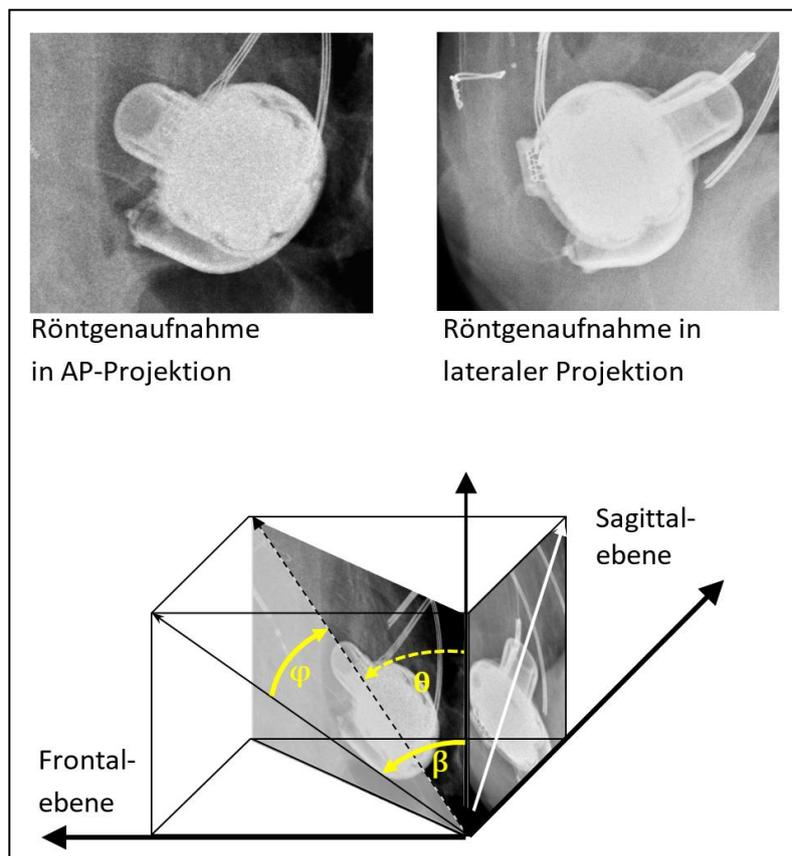


Abbildung 11: Berechnung des Raumwinkels (Ausrichtung der Zuflusskanüle)

Ausmessen der Winkel in frontaler und sagittaler Ebene anhand von Röntgenbildern (Kaufmann / DHZB 2022)

Auch die Größe des Cavums gehört zu den geometrischen Variablen mit möglichem Einfluss auf die Umspülung der Kanüle. Ist der Ventrikel klein/schmal, so kann keine ungehinderte Umspülung der Kanüle erfolgen, da ein größerer Teil der Kanülenoberfläche nahe an myokardialen Strukturen liegt oder gar anliegt. Die Entwicklung von Thromben, bedingt durch Blutstase, ist hierdurch wahrscheinlicher. Der LVEDD als Kenngröße wurde aus den letzten dokumentierten echokardiografischen Untersuchungen gewonnen.

2.3.3 Hämodynamische Faktoren

Auch die intrinsische Hämodynamik hat einen Einfluss auf den Wash-Out. d.h. die Umspülung der Kanüle im linken Ventrikel. Kontraktionen des LV bewirken eine bessere Blutaustauschrate um die Kanüle herum verglichen mit der vollständigen Entlastung des linken Ventrikels, bei der der Ventrikel keine Eigenaktionen aufweist, und sich dadurch Bereiche von Blutstase bilden können. Eine sich öffnende Aortenklappe und die Ejektionsfraktion eignen sich als Surrogatparameter für die Kontraktilität. Beide Parameter wurden ebenfalls aus der Dokumentation der jeweils letzten echokardiografischen Untersuchung gewonnen.

Schließlich wurde die eingestellte durchschnittliche Drehzahl des HVAD™-Systems, der von der Pumpe erzeugte durchschnittliche Fluss und die Pulsatilität des Pumpenflusses (ebenfalls ein Maß für die Kontraktilität des LV) aus den Log-Files ermittelt. Diese Parameter ergänzen die bisher beschriebenen, punktuell zum Untersuchungszeitpunkt des Situs am dichtesten gelegenen Faktoren um Werte, die den gesamten Zeitverlauf der Herzunterstützung abbilden (Abbildung 12: es sind maximal Daten von 30 Tagen auf der Steuereinheit des HVAD gespeichert. Die Lücken entstehen durch längere Zeitabstände zwischen ambulanten Klinikbesuchen).

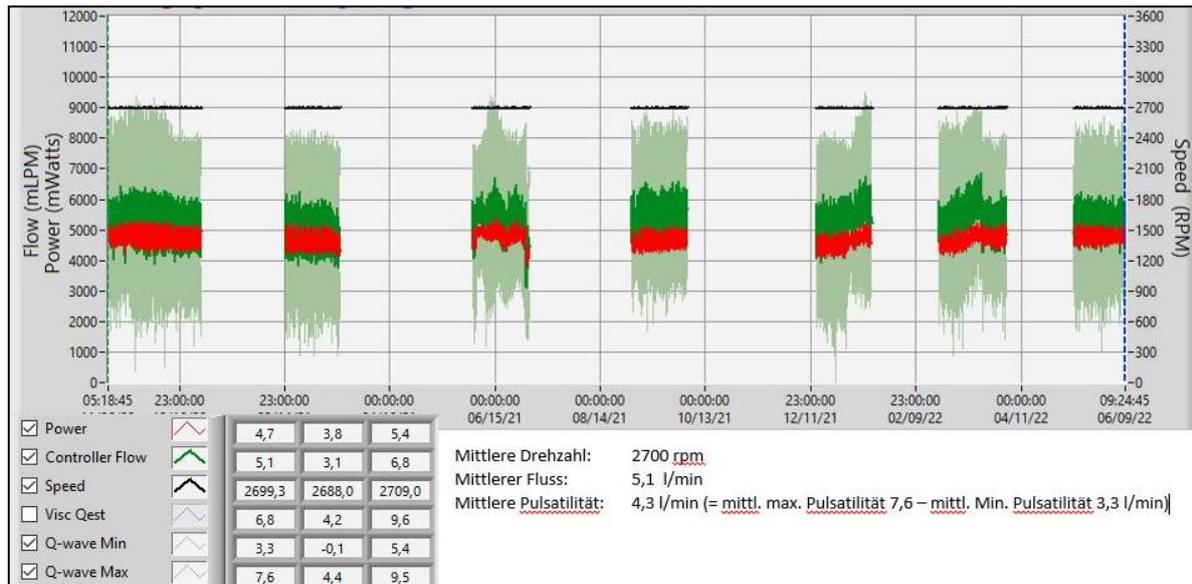


Abbildung 12: Beispiel eines Log-Files

Drehzahl [RPM: rounds per minute – Umdrehungen pro Minute], mittlerer Fluss [mIPM: milliliter pro Minute], mittlere Flusspulsatilität (errechnet aus der Differenz zwischen mittlerem systolischem und diastolischem Fluss) (Kaufmann 2022).

2.4 Untersuchung einer zeitlichen Komponente der Ausbildung von Thromben an der Zuflusskanüle des HVAD™

Ein zeitlicher Verlauf der Ausbildung von Thromben im Bereich der Durchtrittsstelle der Zuflusskanüle und des Übergangs von gesintert zu poliert kann nicht direkt gemessen werden. Die Befunde wurden entsprechend der jeweiligen Unterstützungsdauer sortiert. Dadurch kann aus den gemittelten Einzelbeobachtungen ein möglicher zeitlicher Ablauf der Thrombenbildung rekonstruiert werden.

Die Ergebnisse der vermessenen Fotodokumentationen wurden in fünf Bereiche gruppiert [1], die einer logarithmischen Zeitachse entsprechen.

1. früh postoperativ: 1-30 post-operative Tage (POD),
2. Rekonvaleszenz nach Entlassung, Heilungsphase;
kurze Unterstützungszeit: 31-90 POD
3. stabilisierter Verlauf; mittlere Unterstützungszeit: 91-270 POD
4. Langzeitunterstützung; lange Unterstützungszeit: 271-810 POD
5. dauerhafte Unterstützung; sehr lange Unterstützungszeit: > 810 POD

Die mittlere Thrombuslänge in diesen Gruppen wird zwischen den Kohorten „polierte Zuflusskanüle“ (Pol) und „gesinterte Zuflusskanüle“ (sTi) verglichen. Die nur in der

Kohorte „gesinterte Zuflusskanüle“ vorhandenen Thrombenfunde am Übergang von poliert zu gesintert werden ebenfalls auf einen zeitlichen Zusammenhang hin untersucht.

2.5 Einfluss der Kanülenlänge auf die Prävalenz von Thromben

Es wurde untersucht, ob die Wahrscheinlichkeit, dass Thromben an den bezeichneten Stellen entstehen, von der freien Kanülenlänge abhängt. Ein Kanülenbefund mit Thromben einer mittleren Länge von weniger als 1mm wird als frei von Thromben definiert, eine mittlere Länge von >1mm entspricht dem Vorhandensein von Thromben. Betrachtet wurden jeweils alle Befunde in den drei Gruppen:

- Befunde mit effektiv polierter Kanülenoberfläche im Bereich der Durchtrittsstelle (Pumpen mit vollständig polierter Zuflusskanüle und solche mit zwar gesinterter Oberfläche, bei der jedoch z.B. aufgrund eines dicken Myokards nur der polierte Teil sichtbar ist)
- Befunde an der gesinterten Kanülenoberfläche im Durchtrittsbereich
- Befunde am Übergang von gesintert zu poliert bei den (teil)gesinterten Zuflusskanülen

2.6. Statistik

Für die statistischen Untersuchungen wurde SPSS für Windows Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) benutzt. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant für alle Tests zugrunde gelegt.

Nominale Variablen, welche die demografischen Größen der Patient:innenkohorten beschreiben, wurden mit Fisher's exaktem Test verglichen. Metrische demografische Variablen (Alter, Unterstützungsdauer) und geometrische Variablen (Länge der Kanüle im linken Ventrikel, gemessene mittlere Thrombuslängen an der Durchtrittsstelle und am Übergang gesintert / poliert, Winkel der Kanüle in antegrader und sagittaler Ebene sowie in Bezug auf die ermittelte optimale Ausrichtung) wurden zunächst auf Normalverteilung überprüft (Shapiro-Wilk Test). Bei Normalverteilung wurden Vergleiche zwischen den Kohorten Pol und sTi mit dem t-Test unternommen, bei nicht normal verteilten Werten kam der Mann-Whitney U-Test zur Anwendung. Zusammenhänge zwischen hämodynamischen und geometrischen Faktoren mit den gemessenen Thromben wurden mit multipler linearer Regression und der Pearson

Korrelation untersucht. Mit ROC-Kurven (receiver operating characteristic curve, deutsch: Grenzwertoptimierungskurve) wurde der Einfluss der Kanülenlänge auf die Prävalenz von Thromben an der Durchtrittsstelle und bei der teilgesinterter Version am Übergang von gesintert zu poliert getestet.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleichbarkeit der beiden Patient:innenkohorten (demografische Faktoren)

Insgesamt standen von 177 Patienten (46 mit polierter Kanüle und 131 mit gesinterter Zuflusskanüle) auswertbare Fotodokumentationen zur Verfügung. Die Kohorten wurden hinsichtlich der demografischen Größen Geschlecht, Grunderkrankung, Alter, Länge der Herzunterstützung, Begleitkomplikationen mit Bezug auf die Thrombogenität des Systems: Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Pumpenthrombose während der Unterstützungszeit und letztendlich, ob die Patient:innen erfolgreich herztransplantiert werden konnten oder am System verstorben sind, untersucht. Keiner der genannten Parameter war zwischen den beiden Kohorten signifikant verschieden (Abbildung 13).

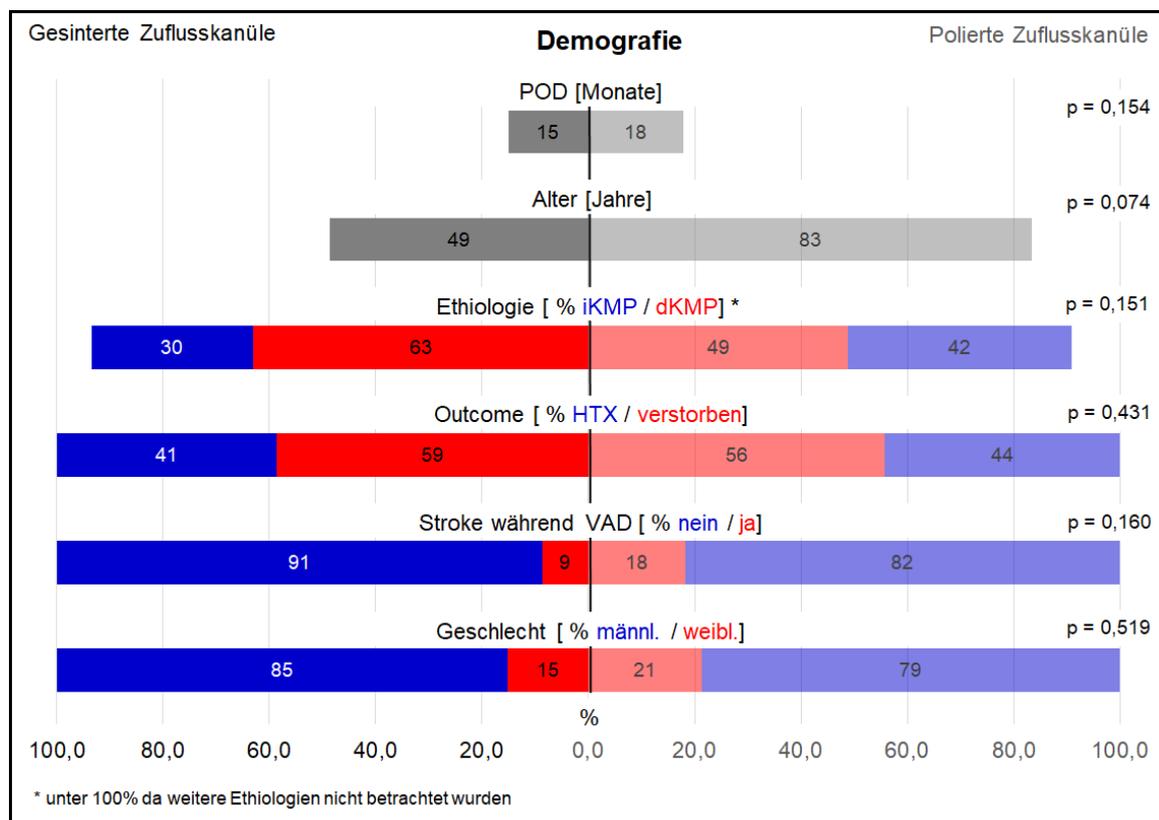


Abbildung 13: Demografische Faktoren

HVAD™ mit teilgesinterter (links) und polierter (rechts) Zuflusskanüle (Kaufmann 2022)

3.2 Orientierung der Kanüle

Die Ausrichtung der Zuflusskanüle relativ zur Wirbelsäule der Patient:innen als Bezugsachse betrug in der frontalen Ebene im Median 80° und in sagittaler Ebene 68° [54]. Der sich daraus ergebende Median des von der optimalen Ausrichtung Theta abweichenden Raumwinkels war 17,8° ($\pm 10,8^\circ$). Eine signifikante Korrelation zwischen der Abweichung von Theta und der ermittelten Thrombuslänge an der Durchtrittsstelle ($p=0,349$) und am Übergang gesintert/poliert ($p=0,081$) war nicht vorhanden [1].

3.3 Sinterung der Zuflusskanüle (primäre Hypothese)

Generell hat die Sinterung des Durchtrittsbereiches der Zuflusskanüle eine geringere Häufigkeit des Auftretens (91,3% [Pol], 36,7% [sTi]; $p<0,0001$) und reduzierte mittlere Länge von Thromben um die Kanüle (7,6mm [Pol], 1,9mm [sTi]; $p<0,0001$) gezeigt [1]. Die primäre Hypothese (Nullhypothese 1.a) wurde damit widerlegt, die alternative Hypothese ist anzunehmen: titangesinterte Zuflusskanülen des HVAD™-Systems weisen ein geringeres Thrombenwachstum an der Durchtrittsstelle auf, als vollständig polierte Zuflusskanülen.

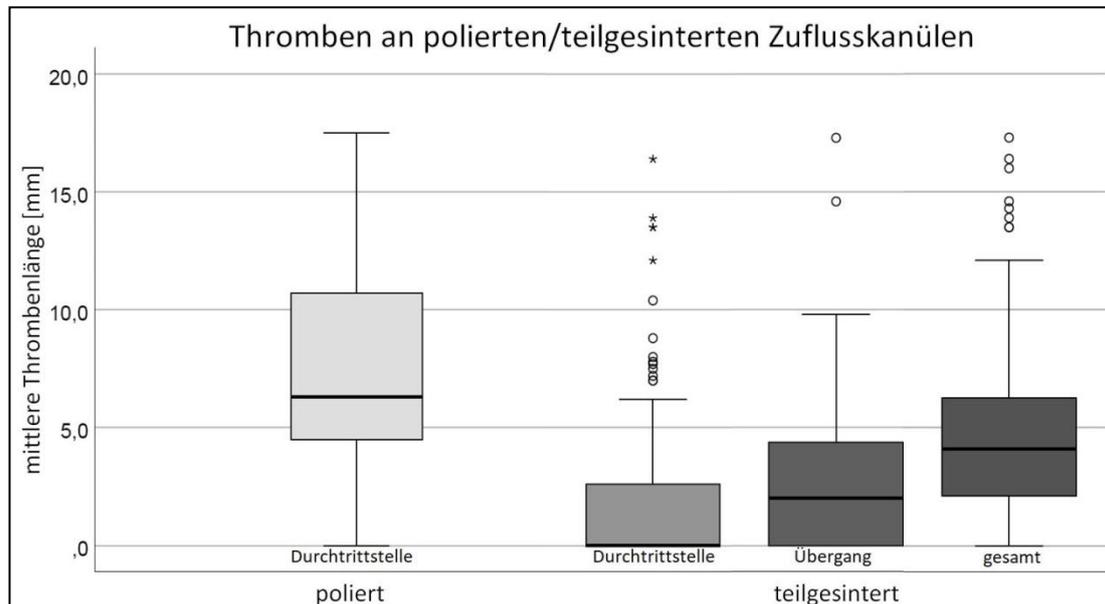


Abbildung 14: Mittlere Länge von Thromben an der Durchtrittsstelle der Kanüle

- a. polierte und
- b. teilgesinterte Zuflusskanülen (Kaufmann 2022)

Am durch die Sinterung entstandenen Übergang zum polierten Teil der Kanüle hat sich in 40,5% der untersuchten gesinterten Pumpen ein Thrombenring gebildet, so dass sich

der Anteil der gesinterten Pumpen, der frei von jeglichen thrombotischen Ablagerungen war, stark reduziert hat. Summiert man die Thrombenlänge beider Fundorte je Pumpe, so war die Gesamt-Thrombenlast im Mittel zwar geringer als beim ursprünglichen polierten Kanülendesign (Abbildung 14), jedoch war der Prozentsatz an Pumpen, bei denen sich unabhängig vom betrachteten Ort Thromben gebildet haben, unverändert hoch (91,3% [Pol], 86,3% [sTi]; $p=0,372$) [1]. Die zweite primäre Hypothese (Nullhypothese 2.a) war anzunehmen. Die Prävalenz von Thromben hat sich durch die Änderung des Kanülendesigns nicht verringert.

3.4 Hämodynamische Faktoren

Die Analyse des Einflusses der hämodynamischen Faktoren zeigte, dass der LVEDD signifikant mit der Thrombenlänge an der Durchtrittsstelle korreliert ($p=0,004$). Je größer der LVEDD war, desto geringer war die Thrombenlast.

Thromben am Übergang von gesintert zu poliert wurden statistisch signifikant nur durch den erreichten mittleren Pumpenfluss beeinflusst. Je größer dieser war, desto geringer war die Thrombenlast an diesem Teil der Zuflusskanüle ($p=0,003$) [1]. Der Einfluss des erreichten Pumpenflusses auf ein Auswaschen der Thromben an der Durchtrittsstelle war vernachlässigbar bzw. ein Zusammenhang konnte dort nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

3.5 Zusammenhang zwischen Unterstützungszeit und beobachteter Thrombusmenge (sekundäre Hypothesen)

Die im Vergleich zu anderen Studien hohe Zahl an untersuchten Pumpen und die breite Streuung der Unterstützungszeiten ermöglichte es, einen zeitlichen Zusammenhang zu untersuchen. Die mittleren Thrombuslängen an der Durchtrittsstelle der polierten Kanülen waren initial groß (im Zeitraum 0-30 Tage im Mittel etwas größer als im Intervall 31-90 Tage) und waren bei den nach mehr als 90 Tagen Unterstützungszeit untersuchten Pumpen auf mittlerem Niveau relativ stabil (Abbildung 15).

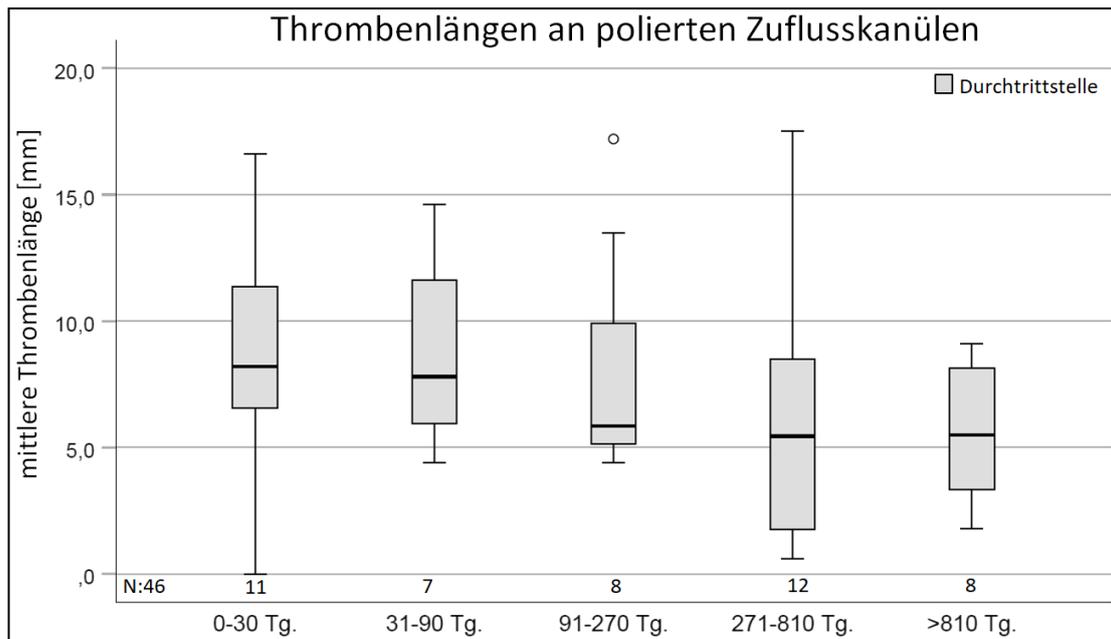


Abbildung 15: Thrombenlängen an der Durchtrittsstelle polierter Kanülen. Befunde nach unterschiedlich langer Unterstützungszeit (Kaufmann 2022)

Bei der gesinterten Version war auffällig ein in der früh-postoperativen Periode (0 bis 30 Tage nach Implantation) nicht so hoher Wert wie bei der polierten Version, der dann bei späteren Beobachtungen sehr gering war. Die Pumpen mit sehr langer Laufzeit (> 810 Tage, s. Kapitel 2.4) wiesen die geringste Thrombenlast auf. Im Unterschied dazu war der zeitliche Verlauf beim geänderten Pumpendesign am Übergang gesintert zu poliert umgekehrt: zu Beginn war die Thrombenlast am geringsten, und wurde mit zunehmender Unterstützungszeit größer [1] (Abbildung 16).

Dieser gegenläufige Effekt führte trotz verbessertem Einheilen der Kanüle an der myokardialen Durchtrittsstelle zu einer permanenten Thrombenlast mit nur geringen Schwankungen (Abbildung 17).

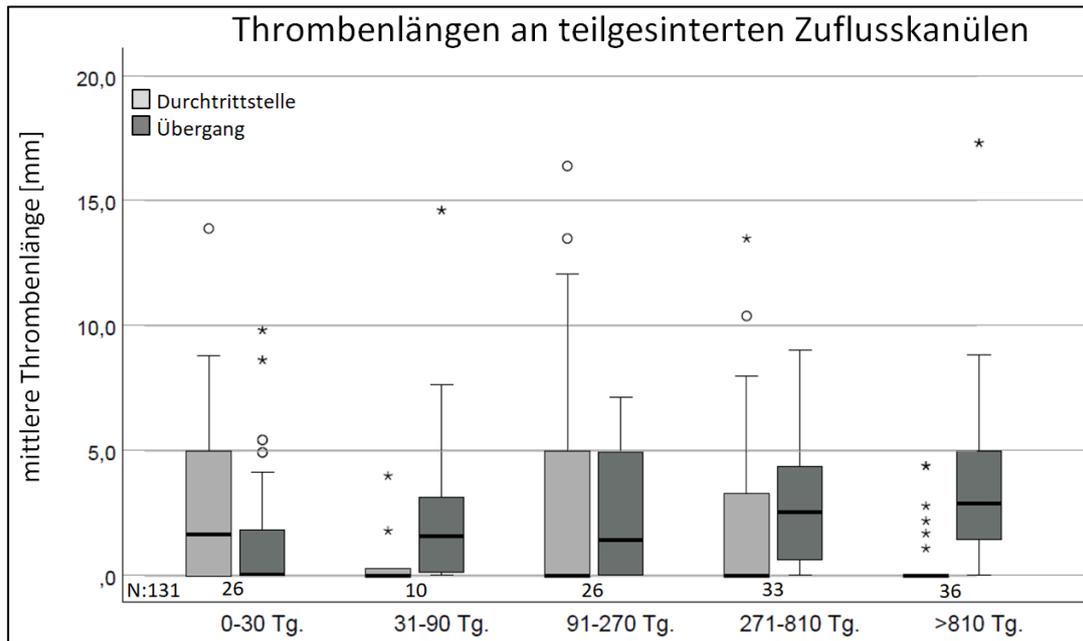


Abbildung 16: Thrombenlängen an der Durchtrittsstelle gesinteter Pumpen und am Übergang vom teilgesinterten Abschnitt zur polierten Oberfläche der Kanülenspitze.

Befunde nach unterschiedlich langer Unterstützungszeit (Kaufmann 2022)

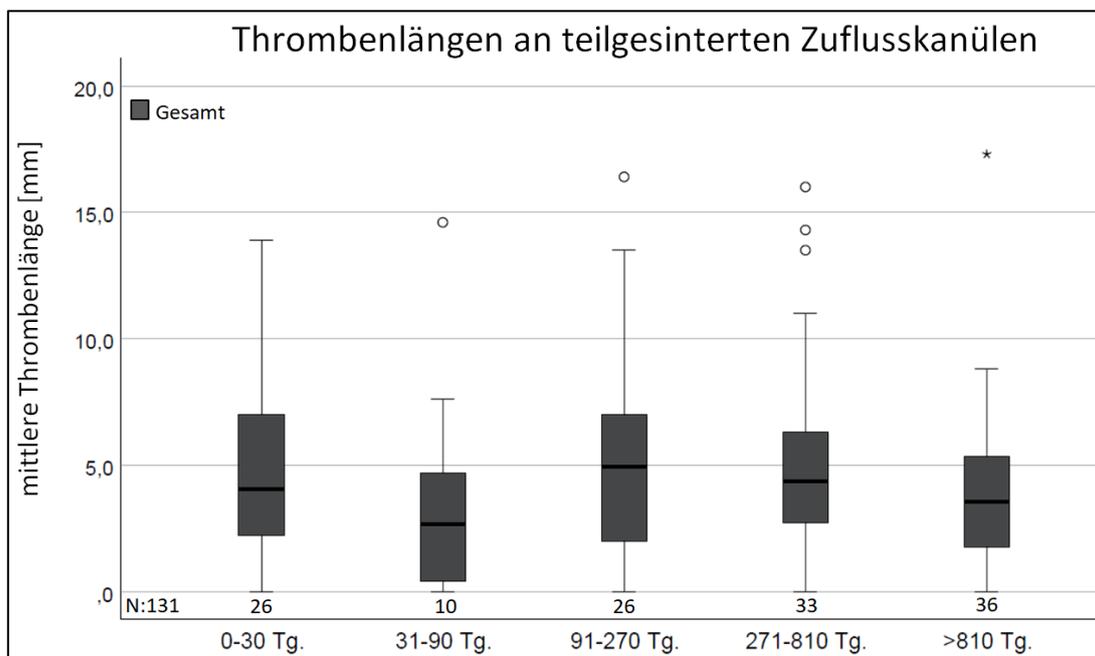


Abbildung 17: Gesamthrombenlänge gesinteter Pumpen an Durchtrittsstelle und Übergang vom teilgesinterten Abschnitt zur polierten Oberfläche

Befunde nach unterschiedlich langer Unterstützungszeit (Kaufmann 2022)

3.6 Kanülenlänge

Je nach Dicke des Myokards an der Durchtrittsstelle und auch dem Winkel, in dem die Kanüle den Apex durchdringt, liegt ein unterschiedlich großer Abschnitt der Kanüle innerhalb des Myokards. Der Einfluss der Länge wurde untersucht, in dem die freie Länge mit der Länge gemessener Thromben korreliert wurde.

- Bei polierten Kanülen war eine Korrelation nicht vorhanden (Pearson Korrelationskoeffizient 0,206; $p=0,105$).
- Bei den gesinterten Kanülen – als solche wurden bei dieser Untersuchung Fälle gewertet, bei denen an der Durchtrittsstelle tatsächlich das gesamte Myokard am gesinterten Teil der Kanüle anlag, also die freie Kanülenlänge größer war als die Länge der polierten Kanülenspitze – war ein leicht negativer Korrelationskoeffizient (-0,258; $p=0,006$) vorhanden.
- Thromben am Übergang von gesintert zu poliert waren größer bei länger ins Cavum ragenden Kanülen (0,279; $p=0,003$).

Durch ROC-Kurven, bezogen auf die Länge der Kanüle im Cavum errechnet, wurde die Prävalenz der Bildung von Thromben an den beiden Beobachtungspunkten untersucht. Bei Pumpen mit polierter Oberfläche an der Durchtrittsstelle – hierunter wurden auch die

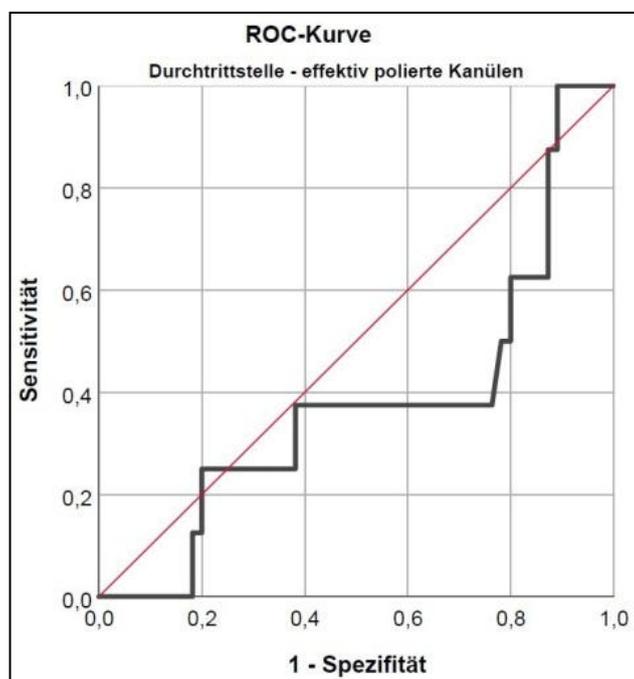


Abbildung 18: ROC-Kurve der Prävalenz von Thromben an der Durchtrittsstelle bei Pumpen mit effektiv polierter Zuflusskanüle

(Kaufmann 2022)

Pumpen mit Teilsinterung gezählt, bei denen aufgrund einer großen Myokarddicke die Sinterung vollständig vom Myocard bedeckt war, so dass an der Durchtrittsstelle selbst keine Möglichkeit des Einwachsens des verletzten Endokards an die polierte Kanülenoberfläche bestand – war kein signifikanter und nur ein sehr geringer Zusammenhang zu erkennen (Abbildung 18). Der Verlauf der Kurve unterhalb der Diagonale kennzeichnet eine höhere Prävalenz bei größeren Kanülenlängen (AUC = 0,378; $p = 0,269$).

Bei Kanülen mit gesinterter Kanülenoberfläche konnte ein negativer Zusammenhang von Thromben an der Durchtrittsstelle festgestellt werden, d.h. je länger die Kanüle, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, dass sich dort Thromben bildeten (Abbildung 19, durchgezogene Linie) (AUC= 0,69; $p=0,001$). Der optimale Cut-off lag mit einer Spezifität von 65% und Sensitivität von 75% bei 15mm freier Kanülenlänge. Bei dieser Länge war der gesinterter Teil deutlich sichtbar, ein weiterer deutlicher Hinweis darauf, dass Thrombenfreiheit an der Durchtrittsstelle dann zu erreichen war, wenn die Kanüle in diesem Bereich gesintert war.

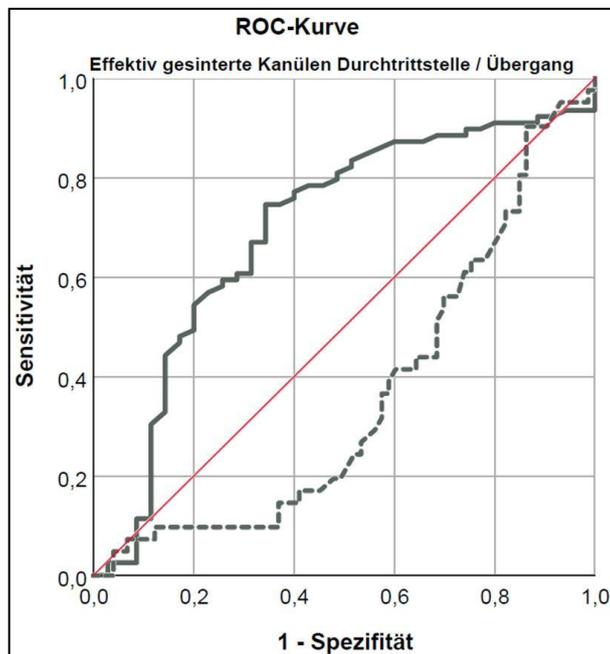


Abbildung 19: ROC-Kurve der Prävalenz von Thromben an der Durchtrittsstelle (durchgezogene Linie) und am Übergang von gesintert zu poliert (gestrichelte Linie) bei Pumpen mit teilgesinterten Zuflusskanülen

(Kaufmann 2022)

Die ROC-Kurve der Prävalenz von Thromben am Übergang gesintert zu poliert zeigte eine niedrigere Auftretenswahrscheinlichkeit ($AUC = 0,641$; $p=0,013$) bei längeren Kanülen (Abbildung 19, gestrichelte Linie). Der optimale Cut-off war bei einer Kanülenlänge von 15,4 mm, d.h. wenn mindestens 4,4 mm der Sinterung sichtbar waren [1].

Die sekundäre Hypothese (Nullhypothese 3.a) wurde widerlegt. Die alternative Hypothese, dass das Thrombenwachstum auch von geometrischen, hämodynamischen und zeitlichen Faktoren abhängt, war anzunehmen.

4. Diskussion

Das Ausstanzen eines Myokardzylinders im Apex des linken Ventrikels zur Aufnahme der Zuflusskanüle eines VAD erzeugt eine Wunde, die durch Zellfragmente und inflammatorische Prozesse während des Heilungsprozesses das Entstehen von Thromben verursacht. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Art der Kanülenoberfläche – poliert oder durch Sintern mit Titankügelchen texturiert – einen Einfluss auf das Ausmaß der Thrombenbildung an der Durchtrittsstelle durch das Myokard hat.

Der Heilungsprozess wird durch die Art der Kanülenoberfläche, an die das zerstörte Myokardgewebe angrenzt, beeinflusst. Eine texturierte Oberfläche, wie sie z.B. durch Sintern mit Titankügelchen erzeugt wird, begünstigt eine Verankerung des Myokards an der Kanülenwand und dadurch ein schnelleres Heilen. Ein längerer (gesinterter) Teil der Zuflusskanüle wirkte sich positiv auf das Einwachsen bzw. den Wundheilungsprozess aus. Die Thrombenlast war geringer. Ist die Kanülenoberfläche glatt, wird diese Verankerung des Gewebes verhindert. Infolge des Heilungsprozesses entstehendes Narbengewebe hat die Eigenschaft, sich zusammenzuziehen [55]. Es bildet sich ein Spalt zwischen Gewebe und künstlicher Oberfläche, der ein weiteres Thrombenwachstum begünstigt. Auch das gebildete Thrombenmaterial kann sich nicht an der Kanülenoberfläche verankern.

Bei titangesinterten Kanülen war im früh-postoperativen Zeitraum, in der Heilungsphase der myokardialen Wunde, die höchste Thrombenlast vorhanden. Mit zeitlichem Abstand von der Implantation, entsprechend nach dem potentiellen Einheilen bzw. Verwachsen des myokardialen Gewebes mit der texturierten Kanülenoberfläche bzw. der Ausbildung eines mit der Kanüle fest verwachsenen Narbengewebes, nahm die Thrombenlast wieder ab. Bei Verwendung von polierten Kanülen war der Verlauf ähnlich, jedoch waren die Thromben bei diesen Pumpen an der Durchtrittsstelle in jedem Beobachtungsintervall größer. Auch hier führte ein Abheilen der Wunde nach den ersten Monaten insgesamt zu einer verringerten Thrombenlast im weiteren Verlauf. Eine feste Verbindung von Narbengewebe mit der glatten künstlichen Kanülenoberfläche war jedoch nicht möglich.

Dass sich Thromben im Verlauf des Heilungsprozesses an der myokardialen Wunde bilden und sich im Lauf der Unterstützungszeit zurückbilden können, kann durch Verschiebung des Gleichgewichtes prokoagulatorischer Faktoren (inflammatorische Faktoren durch die myokardiale Wunde) und antithrombogener Faktoren (Fibrinolyse, Auswaschen) verstanden werden. Erstere sind während der Wundheilungsphase bestimmend, während letztere konstant vorhanden sind und damit im Verlauf nach abgeschlossenem Heilungsprozess bestimmend werden.

Der Übergang von texturierten zu glatten Teilen der Zuflusskanüle beim HVAD™-System stellt einen prädestinierten Ort für sekundäre Thrombenbildung dar. Bestimmend für das Ausmaß der Thrombenbildung sind unter anderem Faktoren, die eine verminderte lokale Blutrömungsgeschwindigkeit und das Entstehen von Rezirkulationsgebieten und damit niedrige Blutaustauschraten bewirken können. Dazu zählen auch Spalte und Stufen entlang der Kanülenoberfläche.

Das gezeigte hohe Thrombenbildungspotential der HVAD™-Pumpe am Übergang von gesintert zu poliert ist vermutlich auf den undefinierten Übergang mit negativem Kalibersprung (gesinterter Teil springt gegenüber dem polierten Teil der Kanüle zurück) zurückzuführen (Abbildung 20). Dieser bewirkt lokal eine schlechtere Umspülung, mit wandnahen Rezirkulations- und Stasebereichen.

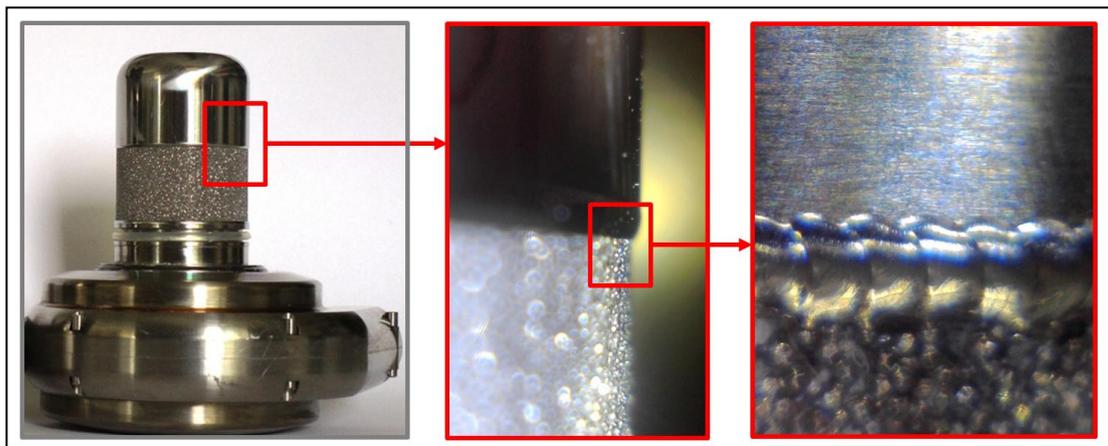


Abbildung 20: Übergang vom gesinterten zum polierten Abschnitt (HVAD™)

(F. Kaufmann / DHZB)

Welchen Einfluss unterschiedliche Arten des Übergangs haben, konnte in diesem Projekt nicht quantitativ untersucht werden, da von anderen Pumpen mit verschiedenen Übergängen von texturierter zu glatter Oberfläche eine systematische fotografische Dokumentation in situ nicht in ausreichend hoher Fallzahl vorliegt. Exemplarische Beobachtungen an Zuflusskanülen anderer CF-VAD Systeme, die nicht statistisch untersucht wurden, bestätigen jedoch den Einfluss von lokalen Stasebereichen an diesem Übergang.

Bei der neueren Version der Jarvik 2000® Blutpumpe, die eine über den polierten, im Cavum liegenden Teil der Pumpe geschobene titangesinterte Hülse zur Texturierung des das Myokard durchdringenden Pumpenteils aufweist, war an diesem Übergang eine sehr starke Thrombenbildung bei den beiden untersuchten Exemplaren vorhanden. Diese Hülse bewirkt zwar einen positiven Kalibersprung, jedoch existiert ein deutlicher Spalt zwischen Hülse und polierter Oberfläche, der ebenfalls das Entstehen von Mikrostasebereichen begünstigt (Abbildung 21).

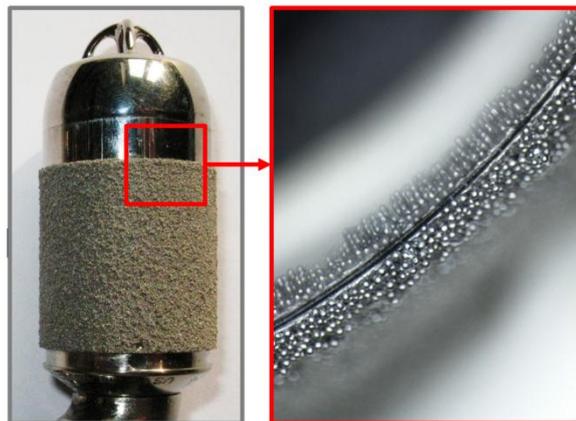


Abbildung 21: Übergang vom gesinterten zum polierten Kanülenteil (Jarvik 2000®)

(F. Kaufmann / DHZB 2022)

Ähnliche Beobachtungen konnten an einer Version einer INCOR-Zuflusskanüle gemacht werden, die im unteren Bereich titangesintert war, zur Kanülenspitze hin aber durch einen glatten Silikonüberzug fortgesetzt wurde.



Abbildung 22: Übergang von Titansinterung zur glatten (Silikon-) Kanülenspitze (BerlinHeart INCOR®)

(Kaufmann / DHZB 2011)

Auch hier war ein Spalt zwischen den beiden Abschnitten vorhanden, der als Verankerungspunkt für einen Thrombus angesehen werden konnte (Abbildung 22).

Eine Manschette aus Polyestervelour zur Texturierung des äußeren Bereichs von Silikonkanülen (INCOR – frühe Kanülenversionen) oder von Titankanülen (DeBakey) bewirkt einen positiven Kalibersprung. Bei diesen Pumpen waren am Übergang der Texturierung zur glatten Kanülenspitze überwiegend thrombenfreie Exemplare dokumentiert. Die Vielzahl der Kombinationen von Material- und Übergangskonfiguration der verschiedenen Systeme (siehe Tabelle 2) ließ eine statistische Auswertung nicht zu, da nicht genügend Untersuchungsobjekte zur Verfügung standen.

Am Beispiel der hohen Zahl von Änderungen der Zuflusskanülen des INCOR®-Systems in einem Zeitraum von 10 Jahren (Abbildung 23) kann die Notwendigkeit und das Bestreben, eine optimale Kanülenkonfiguration durch Variation der Kanülenlänge, der Kopfform, der Art der Texturierung (Polyestervelour oder Titansinterung), der Länge der

Texturierung und der Art sowie der Position des Übergangs von texturiert zu glatt bzw. poliert zu schaffen, illustriert werden.



Abbildung 23: Verschiedene Zuflusskanülen-Konfigurationen beim INCOR®-System von 2002 bis 2011 in chronologischer Reihenfolge von links nach rechts

(Kaufmann / DHZB 2022)

Thromben, die sich beim HVAD™ am Übergang vom gesinterten zum polierten Teil der Kanüle bilden, haben die Tendenz weiterzuwachsen. Der Mechanismus dürfte dem an der Basis der polierten Kanüle entsprechen. Thrombusmaterial kann sich nicht am polierten Abschnitt der Kanüle verankern. Der entstehende geringe Spalt zwischen Kanülenoberfläche und Thrombus führt zu kleinen Turbulenzarealen und Stasebereichen und damit zu einer prokoagulatorischen Wandströmungssituation.

Antithrombogene Faktoren wie die lytischen Eigenschaften des Blutes stehen den prokoagulatorischen Faktoren gegenüber. Diese lytischen Eigenschaften werden durch höhere Blutaustauschraten (Wash-out) begünstigt, bzw. durch lokale Bereiche von Blutstase oder Rezirkulation vermindert. Ein größerer LV (größerer LVEDD) ermöglicht eine bessere Umspülung, ein kleinerer LV, durch den nur ein schmaler Freiraum zwischen Myokard und Kanüle vorhanden ist, behindert eine gute Umspülung. Eine weit in das Cavum hineinragende Kanüle weist an ihrer Spitze eine bessere Umspülung auf als eine nur wenig über das Myokard hinausragende Zuflusskanüle. Durch den Einstrom des Blutes in die Kanüle entsteht ein Strömungswirbel, der sich insbesondere im oberen Teil um die Zuflusskanüle herum ausbildet [56] und bei hohem Pumpenfluss entsprechend ausgeprägter ist.

4.1 Stärken und Schwächen (Limitierungen) der Studie

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde an einem Zentrum an nur einem System (Medtronic HeartWare HVAD™) als Vergleich der älteren Version mit vollständig polierter Zuflusskanüle und der neuen Version mit teilgesinterter Oberfläche durchgeführt. Gegenüber in-silico Studien (CFD-Modellierungen) [57], die den Einfluss von einzelnen isolierten Designmerkmalen der apikalen Zuflusskanüle von implantierbaren Rotationsblutpumpen auf Thrombenbildung an der Zuflusskanüle untersuchen, lag der Wert dieser klinischen Studie in der Gesamtbetrachtung aller relevanten Einflussfaktoren. So konnte z.B. gezeigt werden, dass, obwohl CFD-Studien einen Einfluss vermuten lassen [58], die Orientierung der Zuflusskanüle (Raumwinkel Theta) auf die Thrombusmenge an der Kanüle keinen signifikanten Einfluss hatte. Klinische Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen dies mittelbar [59].

Die hier vorliegende Studie ist die einzige den Autoren bekannte Studie in diesem Umfang, die das Einwachsen bzw. die Thrombenbildung an der Kanüle direkt untersuchte. Andere klinische Studien verwendeten mutmaßliche Auswirkungen des Auftretens von Thromben an der Zuflusskanüle, z.B. Pumpenthrombosen oder neurologische Komplikationen als Folge von Embolisierungen, als Surrogat zur Bewertung veränderter Kanülenkonfigurationen [41].

Eine visuelle Untersuchung zur Diagnose von Thromben an der Zuflusskanüle und die Bestimmung der Thrombusmasse ist während der Unterstützungszeit nicht durchführbar. Echokardiografische und andere bildgebende Methoden (CT) zeigen insbesondere im Bereich der metallischen Pumpe starke Artefakte und sind im Übrigen von der erreichbaren Ortsauflösung her nicht geeignet, um kleinere thrombotische Auflagerungen zu erkennen [60]. Nur durch die hohe Zahl an untersuchten Kanülenexemplaren in situ ist eine solche Verlaufsrekonstruktion des Thrombenwachstums möglich.

4.2 Implikationen für zukünftige Forschung

Der Wert bzw. die Notwendigkeit einer Texturierung der Zuflusskanüle konnte nachgewiesen werden. Der dabei entstehende Übergang von texturierter Oberfläche zu polierten Arealen stellt eine neue kritische Lokalisation für die mögliche Anlagerung von thrombotischem Material dar. Verdachtsmomente, welche Designmerkmale dieses

Übergangs ein Thrombenwachstum an dieser Stelle begünstigen bzw. welche es verhindern können, konnten aus exemplarischen Fotodokumenten verschiedener Kanülen anderer VAD-Systeme abgeleitet werden. Eine systematische Untersuchung anhand von klinischen Studien ist retrospektiv aufgrund zu geringer Fallzahlen von Fotodokumentationen mit anderen Systemen bisher nicht möglich.

Um das Thrombenwachstum am Übergang des HVAD™-Systems zur polierten Kanülerspitze weiter zu untersuchen und mit anderen möglichen oder ehemals realisierten Konfigurationen zu vergleichen, um Hinweise auf den Einfluss von negativen wie positiven Kalibersprüngen, Spalten oder nicht definierten Übergangsbereichen zu erhalten, könnten in-silico und in-vitro Versuche wertvolle Hinweise liefern, z.B. durch PIV-Wandströmungsuntersuchungen an den Übergangsbereichen verschiedener Kanülenkonfigurationen. Denkbar wären auch in-vitro Versuche mit künstlichen Thromben an solchen Übergängen [61, 62].

In prospektiven klinischen Studien könnte durch histologische Befundung der Thromben eine Thrombenbildungshistorie qualitativ ermittelt werden [48, 63].

5. Schlussfolgerungen

Thrombembolische Komplikationen bei VAD Systemen gehören zu den Hauptrisiken in der Anwendung herzunterstützender Systeme. Mobilisierte Thromben können in die Pumpe eingesaugt werden, was zu einer Pumpenthrombose führen kann, oder in ein arterielles Gefäß der Patient:innen embolisieren, was im schlimmsten Fall zu einem Schlaganfall führen kann. Eine Aktivierung des Gerinnungssystems durch CF-VAD-Systeme ist trotz eines verbesserten strömungsdynamischen Designs heutiger Systeme unvermeidbar. Neben einer dauerhaften Kontaktaktivierung durch die künstlichen Oberflächen sowie einer Aktivierung durch die hohen Scherkräfte im Betrieb findet auch eine Aktivierung durch aufgrund des Implantationstraumas hervorgerufene inflammatorische Effekte statt, die im frühpostoperativen Zeitraum besonders präsent sind. Eine suffiziente Antikoagulationstherapie verhindert im Idealfall die Bildung von Thromben, kann aber die prokoagulatorischen Faktoren nicht eliminieren, sondern nur deren Wirkung kompensieren. Die Antikoagulation ist immer Schwankungen

unterworfen, so dass Phasen mit höherem Thrombenbildungsrisiko nicht vermeidbar sind.

Die notwendigen Schnittstellen des Gefäßsystems der Patient:innen mit dem künstlichen Pumpsystem stellen besonders kritische Bereiche hinsichtlich Thrombenbildung dar. Die Zuflusskanüle nimmt unter diesem Gesichtspunkt eine herausragende Stellung ein. Deren Durchtrittsstelle durch das Myokard stellt eine Wunde dar, deren Heilung durch die mechanische Belastung, einerseits durch die Kontraktionen des Herzmuskels direkt, andererseits durch Relativbewegung zwischen Myokard und Pumpe, verzögert sein kann.

Der im Cavum des linken Ventrikels liegende Teil der Kanüle stellt eine der kritischsten Lokalisationen und damit einen wichtigen Fokus für ein verbessertes Pumpendesign dar. Das Thrombenbildungsrisiko ist hier, wie gezeigt, besonders groß, ebenso das Risiko, dass diese Thromben mobilisiert werden. Günstig sind Kanülen aus Titan mit gesinterter äußerer Oberfläche, die ein Einwachsen des Myokards ermöglichen. Die Länge des in das Cavum ragenden Kanülenteils, die Art der Texturierung, ein Übergang zu glatten Kanülenabschnitten und deren Anteil an der Gesamtlänge haben Einfluss auf das Thrombenbildungspotential.

Es gibt weiterhin etliche offene Fragen in Zusammenhang mit den technisch-biologischen Interfaces von LVAD. Weitere Studien mit vergleichbarem Setting erscheinen derzeit nur schwer durchführbar, da nach der Rücknahme des Medtronic HeartWare HVAD™ das Abbott HeartMate 3™ eine quasi-monopolistische Stellung im Markt hat. Dennoch sind klinische Untersuchungen auch ohne die in dieser Arbeit idealen Vergleichsmöglichkeiten wichtig, weil auch beim HeartMate 3™ noch hohe Raten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere von Schlaganfällen, vorhanden sind [64]. Eine direkt an diese Arbeit anschließende Fragestellung wäre die klinische Überprüfung der Wirksamkeit bzw. der Vor- und Nachteile der bei den Pumpen der HeartMate-Familie einheitlichen Titansinterung der überwiegenden Blutkontaktfläche, also auch im Lumen der Blut zu- bzw. abführenden Elemente und weiten Teilen der Pumpeninnenoberfläche.

A. Literaturverzeichnis

1. Kaufmann F, Hormandinger C, Knosalla C, Falk V, Potapov E. Thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices-A systematic analysis. *Artif Organs*. 2022.
2. Schmid Daners M, Kaufmann F, Amacher R, Ochsner G, Wilhelm MJ, Ferrari A, Mazza E, Poulidakos D, Meboldt M, Falk V. Left Ventricular Assist Devices: Challenges Toward Sustaining Long-Term Patient Care. *Ann Biomed Eng*. 2017;45(8):1836-51.
3. Hetzer R, Javier M, Dandel M, Loebe M, Javier Delmo EM. Mechanical circulatory support systems: evolution, the systems and outlook. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):309-22.
4. Timms D. A review of clinical ventricular assist devices. *Med Eng Phys*. 2011;33(9):1041-7.
5. 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. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(2):168-77.
6. Meyer A, Slaughter M. The total artificial heart. *Panminerva Med*. 2011;53(3):141-54.
7. Mohacsi P, Leprince P. The CARMAT total artificial heart. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46(6):933-4.
8. Eisen HJ. Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications. *Korean Circ J*. 2019;49(7):568-85.
9. de By T, Schoenrath F, Veen KM, Mohacsi P, Stein J, Alkhamees KMM, Anastasiadis K, Berhardt A, Beyersdorf F, Caliskan K, Reineke D, Damman K, Fiane A, Gkouziouta A, Gollmann-Tepekoylu C, Gustafsson F, Hulman M, Iacovoni A, Loforte A, Merkely B, Musumeci F, Nemec P, Netuka I, Ozbaran M, Potapov E, Pya Y, Rabago G, Ramjankhan F, Reichenspurner H, Saeed D, Sandoval E, Stockman B, Vanderheyden M, Tops L, Wahlers T, Zembala M, Zimpfer D, Carrel T, Gummert J, Meyns B. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery: third report. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(1).
10. Hennig E, Zartnack F, Schiessler A, Hetzer R. [The Berlin heart assist system]. *Biomed Tech (Berl)*. 1990;35 Suppl 3:294-6.
11. Farrar DJ, Lawson JH, Litwak P, Cederwall G. Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(4):415-22; discussion 22-3.

-
12. Reul H. The MEDOS/HIA system: development, results, perspectives. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47 Suppl 2:311-5.
 13. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The HeartMate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. *Tex Heart Inst J.* 1998;25(4):265-71.
 14. Oyer PE, Stinson EB, Portner PM, Ream AK, Shumway NE. Development of a totally implantable, electrically actuated left ventricular assist system. *Am J Surg.* 1980;140(1):17-25.
 15. Dagenais F, Portner PM, Robbins RC, Oyer PE. The Novacor left ventricular assist system: clinical experience from the Novacor registry. *J Card Surg.* 2001;16(4):267-71.
 16. Mehta SM, Pae WE, Jr., Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, Frank DJ, Thompson JJ, Pierce WS. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3 Suppl):S156-61; discussion S83-4.
 17. Lahpor JR. State of the art: implantable ventricular assist devices. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):554-9.
 18. Noon GP, Morley D, Irwin S, Benkowski R. Development and clinical application of the MicroMed DeBakey VAD. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(3):166-71.
 19. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, Pacher R, Laufer G, Noon GP, DeBakey M, Wolner E. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation.* 2000;101(4):356-9.
 20. Noon GP, Morley D, Irwin S, Abdelsayed S, Benkowski R, Lynch BE. Turbine blood pumps. *Adv Card Surg.* 2001;13:169-91.
 21. Fraser KH, Zhang T, Taskin ME, Griffith BP, Wu ZJ. A quantitative comparison of mechanical blood damage parameters in rotary ventricular assist devices: shear stress, exposure time and hemolysis index. *J Biomech Eng.* 2012;134(8):081002.
 22. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(19):1890-8.

-
23. Aliseda A, Chivukula VK, McGah P, Prisco AR, Beckman JA, Garcia GJ, Mokadam NA, Mahr C. LVAD Outflow Graft Angle and Thrombosis Risk. *ASAIO J.* 2017;63(1):14-23.
 24. May-Newman K, Hillen B, Dembitsky W. Effect of left ventricular assist device outflow conduit anastomosis location on flow patterns in the native aorta. *ASAIO J.* 2006;52(2):132-9.
 25. Inci G, Sorguven E. Effect of LVAD outlet graft anastomosis angle on the aortic valve, wall, and flow. *ASAIO J.* 2012;58(4):373-81.
 26. Neidlin M, Corsini C, Sonntag SJ, Schulte-Eistrup S, Schmitz-Rode T, Steinseifer U, Pennati G, Kaufmann TAS. Hemodynamic analysis of outflow grafting positions of a ventricular assist device using closed-loop multiscale CFD simulations: Preliminary results. *J Biomech.* 2016;49(13):2718-25.
 27. Uriel N, Sayer G, Annamalai S, Kapur NK, Burkhoff D. Mechanical Unloading in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(5):569-80.
 28. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(23):2663-74.
 29. Hetzer R, Weng Y, Potapov EV, Pasic M, Drews T, Jurmann M, Hennig E, Muller J. First experiences with a novel magnetically suspended axial flow left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(6):964-70.
 30. Frazier OH, Delgado RM, 3rd, Kar B, Patel V, Gregoric ID, Myers TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(2):157-9.
 31. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, Catarino PA, Saito S, Robson D, Freeland A, Myers TJ, Poole-Wilson PA. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet.* 2000;356(9233):900-3.
 32. Pennington DG, McBride LR, Swartz MT. Implantation technique for the Novacor left ventricular assist system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):604-8.
 33. Watterson PA, Woodard JC, Ramsden VS, Reizes JA. VentrAssist hydrodynamically suspended, open, centrifugal blood pump. *Artif Organs.* 2000;24(6):475-7.
 34. Doi K, Golding LA, Massiello AL, Kopcak MW, Jr., Gerhart RL, Schenk S, Inoue M, Ootaki Y, Fukamachi K. Preclinical readiness testing of the Arrow International CorAide left ventricular assist system. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2103-10.

-
35. Nishinaka T, Schima H, Roethy W, Rajek A, Nojiri C, Wolner E, Wieselthaler GM. The DuraHeart VAD, a magnetically levitated centrifugal pump: the University of Vienna bridge-to-transplant experience. *Circ J*. 2006;70(11):1421-5.
36. Medtronic. Urgent Medical Device Communication Notification Letter Medtronic HVAD™ System 2021 [Available from: <https://asiapac.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/global/HCP/Documents/hvad-urgent-medical-device-notice-june-2021.pdf>].
37. de Biasi AR, Manning KB, Salemi A. Science for surgeons: understanding pump thrombogenesis in continuous-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(3):667-73.
38. Mackie IJ, Bull HA. Normal haemostasis and its regulation. *Blood Rev*. 1989;3(4):237-50.
39. Graham TR, Dasse K, Coumbe A, Salih V, Marrinan MT, Frazier OH, Lewis CT. Neo-intimal development on textured biomaterial surfaces during clinical use of an implantable left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(4):182-90.
40. Harasaki H, Snow J, Gerrity R, Whalen R, Ozawa K, Kiraly R, Nose Y. Powdered metal surface for blood pump. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1979;25:225-31.
41. Schmid C, Jurmann M, Birnbaum D, Colombo T, Falk V, Feltrin G, Garatti A, Genoni M, Gerosa G, Gottel P, Gummert J, Halfmann R, Hammel D, Hennig E, Kaufmann F, Lanfranconi M, Meyns B, Mohr F, Muller J, Nikolov D, Rucinkas K, Scheld HH, Schmid FX, Schneider M, Sirvydis V, Tandler R, Vitali E, Vlasselaers D, Weyand M, Wilhelm M, Hetzer R. Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(3):253-60.
42. Viola F, Jermyn E, Warnock J, Querzoli G, Verzicco R. Left Ventricular Hemodynamics with an Implanted Assist Device: An In Vitro Fluid Dynamics Study. *Ann Biomed Eng*. 2019;47(8):1799-814.
43. Prisco AR, Aliseda A, Beckman JA, Mokadam NA, Mahr C, Garcia GJM. Impact of LVAD Implantation Site on Ventricular Blood Stagnation. *ASAIO J*. 2017;63(4):392-400.
44. Chivukula VK, Beckman JA, Prisco AR, Lin S, Dardas TF, Cheng RK, Farris SD, Smith JW, Mokadam NA, Mahr C, Aliseda A. Small Left Ventricular Size Is an Independent Risk Factor for Ventricular Assist Device Thrombosis. *ASAIO J*. 2019;65(2):152-9.

-
45. Schettle S, Schloglhofer T, Zimpfer D, Schima H, Kaufmann F, Salimbangon A, Wolforth J, Schroeder S, Hards R, Ritchie B, Staley L, Pereira N, Kushwaha S, Maltais S, Stulak J. International Analysis of LVAD Point-of-Care Versus Plasma INR: A Multicenter Study. *ASAIO J.* 2018;64(6):e161-e5.
46. Soltani S, Kaufmann F, Vierecke J, Kretzschmar A, Hennig E, Stein J, Hetzer R, Krabatsch T, Potapov EV. Design changes in continuous-flow left ventricular assist devices and life-threatening pump malfunctions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(6):984-9.
47. Dasse KA, Chipman SD, Sherman CN, Levine AH, Frazier OH. Clinical experience with textured blood contacting surfaces in ventricular assist devices. *ASAIO Trans.* 1987;33(3):418-25.
48. Glass CH, Christakis A, Fishbein GA, Watkins JC, Strickland KC, Mitchell RN, Padera RF. Thrombus on the inflow cannula of the HeartWare HVAD: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2019;38:14-20.
49. Toeg H, Ruel M, Haddad H. Anticoagulation strategies for left ventricular assist devices. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(2):192-6.
50. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Deng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacsi P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J, International Society for H, Lung T. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(2):157-87.
51. Teuteberg JJ, Slaughter MS, Rogers JG, McGee EC, Pagani FD, Gordon R, Rame E, Acker M, Kormos RL, Salerno C, Schleeter TP, Goldstein DJ, Shin J, Starling RC, Wozniak T, Malik AS, Silvestry S, Ewald GA, Jorde UP, Naka Y, Birks E, Najarian KB, Hathaway DR, Aaronson KD, Investigators AT. The HVAD Left Ventricular Assist Device: Risk Factors for Neurological Events and Risk Mitigation Strategies. *JACC Heart Fail.* 2015;3(10):818-28.
52. Schloglhofer T, Aigner P, Migas M, Beitzke D, Dimitrov K, Wittmann F, Riebandt J, Granegger M, Wiedemann D, Laufer G, Moscato F, Schima H, Zimpfer D. Inflow cannula position as risk factor for stroke in patients with HeartMate 3 left ventricular assist devices. *Artif Organs.* 2022;46(6):1149-57.
53. Aigner P, Schloglhofer T, Plunger LC, Beitzke D, Wielandner A, Schima H, Zimpfer D, Moscato F. Pump position and thrombosis in ventricular assist devices: Correlation of radiographs and CT data. *Int J Artif Organs.* 2021;44(12):956-64.

-
54. Ortiz S, Vu V, Montes R, May-Newman K. Left Ventricular Flow Dynamics with the HeartMate3 Left Ventricular Assist Device: Effect of Inflow Cannula Position and Speed Modulation. *ASAIO J.* 2021;67(12):1301-11.
55. Ehrlich HP, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair Regen.* 1996;4(2):203-10.
56. Ong C, Dokos S, Chan B, Lim E, Al Abed A, Bin Abu Osman NA, Kadiman S, Lovell NH. Numerical investigation of the effect of cannula placement on thrombosis. *Theor Biol Med Model.* 2013;10:35.
57. Chivukula VK, Beckman JA, Prisco AR, Dardas T, Lin S, Smith JW, Mokadam NA, Aliseda A, Mahr C. Left Ventricular Assist Device Inflow Cannula Angle and Thrombosis Risk. *Circ Heart Fail.* 2018;11(4):e004325.
58. Ghodrati M, Maurer A, Schloglhofer T, Khienwad T, Zimpfer D, Beitzke D, Zonta F, Moscato F, Schima H, Aigner P. The influence of left ventricular assist device inflow cannula position on thrombosis risk. *Artif Organs.* 2020;44(9):939-46.
59. Imamura T, Narang N, Nitta D, Fujino T, Nguyen A, Chung B, Holzhauser L, Kim G, Raikhelkar J, Kalantari S, Smith B, Juricek C, Rodgers D, Ota T, Song T, Jeevanandam V, Sayer G, Uriel N. HeartWare Ventricular Assist Device Cannula Position and Hemocompatibility-Related Adverse Events. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(3):911-7.
60. Kaufmann F, Krabatsch T. Using medical imaging for the detection of adverse events ("incidents") during the utilization of left ventricular assist devices in adult patients with advanced heart failure. *Expert Rev Med Devices.* 2016;13(5):463-74.
61. Christy JR, Macleod N. The role of stasis in the clotting of blood and milk flows around solid objects. *Cardiovasc Res.* 1989;23(11):949-59.
62. Lewis JM, Macleod N. A blood analogue for the experimental study of flow-related thrombosis at prosthetic heart valves. *Cardiovasc Res.* 1983;17(8):466-75.
63. Jessen SL, Kaulfus CN, Chorpensing K, Ginn-Hedman AM, Tamez D, Weeks BR. Histologic features of thrombosis events with a centrifugal left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40(1):56-64.
64. Mueller M, Hoermandinger C, Richter G, Mulzer J, Tsyganenko D, Krabatsch T, Starck C, Stein J, Schoenrath F, Falk V, Potapov E. Retrospective 1-year outcome follow-up in 200 patients supported with HeartMate 3 and HeartWare left ventricular assist devices in a single centre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(6):1160-5.

B. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friedrich Kaufmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Biologisch-technische Interfaces von Herzunterstützungssystemen –
Interaktion von Kanülierungselementen mit Myokard und Blut

Biological-technical interfaces of ventricular assist devices –
Interaction of cannulation elements with myocardial tissue and blood.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an den angegebenen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

C. Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Im Rahmen des Gesamtprojekts wurden von Herrn Friedrich Kaufmann die folgenden Leistungen selbst erbracht:

- Konzeption der Studie, Einreichung bei der Ethikkommission der Charité
- Organisation der Beschaffung der explantierten Herzen
 - in Kooperation mit der Pathologie der Charité bei verstorbenen Patient:innen
 - nach HTX im Deutschen Herzzentrum Berlin und
- Fotodokumentation der Pumpen in situ im linken Ventrikel
 - bei Präsentation des Herzens nach Entnahme in der Pathologie bei verstorbenen Patient:innen,
 - mit Präparation des Herzens nach HTX im Deutschen Herzzentrum Berlin.
- Beschaffung der Software zur planimetrischen Auswertung der Fotodokumentation
Entwicklung der Auswertungsstrategie bzw. der mathematischen Grundlagen
- Datenerhebung und Auswertung der Korrelationsparameter aus
 - OP-Protokollen und Echobefunden
 - Röntgenbildern mit Entwicklung der Berechnungsmethode eines dreidimensionalen Summationswinkels
 - Logfiles der Herzunterstützungspumpe
- Erstellen der statistischen Auswertung mit SPSS, Interpretation der Ergebnisse
- Der gesamte Text des Manuskripts wurde von mir als Erstautor in Englisch verfasst, nach Überarbeitung durch ein professionelles Lektorat von mir korrigiert und beim Journal eingereicht. Die notwendigen Korrekturen nach Maßgabe der Reviewer und nach Überprüfung durch die Co-Autoren wurden von mir in das Manuskript eingearbeitet. Alle Tabellen wurden von mir erstellt. Sämtliche Abbildungen wurden von mir erstellt, zugrunde liegende Fotos wurden eigenhändig von mir aufgenommen. Sämtliche Grafiken wurden von mir eigenhändig mit Office-Programmen erstellt und alle Diagramme von mir mit SPSS erzeugt und ggf. im Layout mit Office-Programmen im Layout nachbearbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des
erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

D. Journal Summary List Impact Factors 2020

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "**TRANSPLANTATION**" Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 25 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	15,107	10.247	0.021660
2	AMERICAN JOURNAL OF TRANSPLANTATION	32,841	8.086	0.037980
3	NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION	29,250	5.992	0.023440
4	LIVER TRANSPLANTATION	11,872	5.799	0.011700
5	BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION	17,149	5.742	0.026390
6	BONE MARROW TRANSPLANTATION	16,801	5.483	0.015200
7	TRANSPLANTATION	27,214	4.939	0.024800
8	CELL TRANSPLANTATION	7,541	4.064	0.007250
9	Transplantation Reviews	1,110	3.943	0.001630
10	XENOTRANSPLANTATION	2,129	3.907	0.002700
11	TRANSPLANT INTERNATIONAL	5,770	3.782	0.006680
12	STEM CELLS AND DEVELOPMENT	9,332	3.272	0.006880
13	ARTIFICIAL ORGANS	5,333	3.094	0.004140
14	ASAIO JOURNAL	4,888	2.872	0.006370
15	CLINICAL TRANSPLANTATION	6,281	2.863	0.009180
16	Current Opinion in Organ Transplantation	2,197	2.640	0.003810
17	Transplant Infectious Disease	3,584	2.228	0.004700
18	JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	1,095	1.731	0.001090
19	TRANSPLANT IMMUNOLOGY	1,367	1.708	0.001220
20	INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	2,422	1.595	0.001490

E. Originalpublikation

Thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices - A systematic analysis.

Kaufmann F, Hörmandinger C, Knosalla C, Falk V, Potapov E. *Artif Organs*. 2022 Aug;46(8):1573-1584. doi: 10.1111/aor.14222. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35230721

Thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices—A systematic analysis

Friedrich Kaufmann¹  | Christoph Hörmandinger¹  | Christoph Knosalla^{1,2}  |
Volkmar Falk^{1,2,3,4,5}  | Evgenij Potapov^{1,2} 

¹Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Berlin, Germany

²DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site Berlin, Berlin, Germany

³Department of Cardiovascular Surgery, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

⁴Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

⁵Department of Health Sciences and Technology, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Translational Cardiovascular Technology, Zurich, Switzerland

Correspondence

Friedrich Kaufmann, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, German Heart Center Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany.
Email: kaufmann@dhzb.de

Abstract

Background: Despite numerous design iterations, thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices remains an unsolved problem. We systematically investigated the impact of cannula surface on thrombus formation.

Methods: Thrombus appearance was photographically documented in 177 explanted hearts with the polished ($N = 46$) or sintered ($N = 131$) inflow cannula of the Medtronic HeartWare™ HVAD™ System. Thrombus load was compared for both inflow cannula types. Mean thrombus length was correlated with protruding cannula length. Support duration and the extent of thrombus growth were examined. The prevalence of thrombi at the left ventricular entry site and at the sintered-to-polished transition zone was correlated with left ventricular geometry and hemodynamic parameters.

Results: Polished inflow cannulas showed a greater percentage and also a greater mean length of thrombus formation at the entry site than sintered cannulas (91.3% [Pol] vs. 36.7% [sTi]; $p < 0.0001$; mean 7.6 mm vs. 1.9 mm; $p < 0.0001$). A comparison of the early postoperative period (POD1-90) with long-term support (POD>90) showed an increase in thrombus length originating from the transition zone (1.96 ± 3.41 mm vs. 3.03 ± 2.91 mm; $p = 0.013$).

Conclusions: A sintered titanium surface at the entry site is crucial to enable anchoring of myocardial tissue to the cannula. As thrombus growth progresses on polished surfaces, a greater sintered length seems to be beneficial. After an initial three-month healing period, thrombus load appears to decline during prolonged support duration at the sintered entry site but not at the transition zone.

1 | INTRODUCTION

As a result of the first implantation of a continuous-flow left ventricular assist device (CF-LVAD) more than 20 years ago,^{1,2} pump thrombosis³ and thromboembolic incidents resulting in disabling strokes⁴⁻⁶ continue to be the most severe

adverse events.⁷ Thrombus formation at the inflow cannula (IC) is still one of the most pressing concerns in long-term mechanical circulatory support systems (MCSS).

After the introduction of the sintered version of the HVAD system (Medtronic, MN, USA) in 2012,⁸ the first examined specimens demonstrated improved ingrowth at

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2022 The Authors. *Artificial Organs* published by International Center for Artificial Organ and Transplantation (ICAOT) and Wiley Periodicals LLC.

the apical entry site.⁹ However, the newly created transition zone from the sintered part to the polished tip of the cannula became a location for thrombus formation.¹⁰

This systematic analysis compared the polished version of the HVAD pump (Pol) with the sintered titanium version (sTi) in explanted hearts from transplant recipients or deceased patients. We hypothesized that sintering should prevent thrombus formation at the inflow cannula.

2 | METHODS

Explanted hearts of patients supported with a VAD system were examined retrospectively, either after heart transplantation (HTX) or after death while on VAD support. Informed consent was obtained from patients or their relatives. The study was approved by the local ethics committee (EA2/204/18).

After excision of the heart with the HVAD pump still attached to the sewing ring, the lateral wall of the left ventricle was cut longitudinally down to the apical entry site of the inflow cannula. The cannula was photographed from at least two sides (lateral and septal views). The free length of the cannula protruding into the left ventricle was measured.

Thrombus formation around the entry site was documented. Thrombi originating from the sintering transition zone were measured, respectively.

Between September 2009 and September 2019, 900 patients underwent HVAD pump implantation at our center. In July 2011, the new version with a partly sintered inflow cannula was introduced and implanted exclusively after this date. Of the 140 implanted pumps with the polished cannula (Pol group), $N = 46$ (33%) were available for photo documentation. The sintered version was implanted in 760 patients. Until September 2020, the pump was available for in situ examination in $N = 131$ (17%) of these patients (sTi group).

2.1 | Determining thrombus load at the inflow cannula

Using planimetric software (Datinf Measure Version 2.2, Datinf GmbH, Tübingen, Germany), an ellipse was fitted to the two-dimensional image of the opening of the inflow cannula. The angle toward the observer was calculated, allowing a parallax-free calculation of the cannula length protruding into the left ventricle (Figure 1).

$$A = \frac{D a}{d \sqrt{1 - \frac{x^2}{a^2}}} \quad (1)$$

where A is real free length of inflow cannula, a is measured free length of inflow cannula, D , diameter of inflow lumen (12.5 mm), d , measured diameter of inflow lumen

(horizontal length of opening ellipse), and x is measured vertical length of inflow opening ellipse.

Calculation of real lengths according to Figure 1.

2.2 | Analysis of the observed thrombus load

Thrombus formation at the apical entry site and the combined thrombus load including thrombi at the transition zone of the sintered version were compared between both pump types. Sites with thrombus formations below a minimal length of 1 mm were defined as “free from thrombus formation” (Figure 2A–F).

Absolute thrombus mass could not be determined because the thickness of the thrombi could not be derived from the images. A method to estimate the two-dimensional thrombus load was established. For the purpose of simplification, the area covered by thrombus material was transformed into thrombus length as though the thrombus were evenly spread around the whole investigated hemisphere of the cannula. However, the area covered by a thrombus, expressed as average thrombus length, served as a valid measure to compare the two groups.

Thrombus formation results from prothrombotic factors and foreign surface exposure during the course of support which may in part be counteracted by long-term effects like a washout. To detect a potential time dependency, the findings were grouped into five time clusters on a logarithmic scale.

We analyzed uncontrollable patient-related factors that potentially influenced thrombus growth on the inflow cannula. Comparability of the Pol versus the sTi group was demonstrated using the demographic factors sex, age, etiology (ischemic cardiomyopathy [iCMP] versus dilated cardiomyopathy [dCMP]), outcome (death versus heart transplantation [HTX]), neurologic complications (ischemic as well as hemorrhagic), and duration of support (postoperative days until examination [POD]).

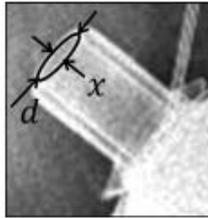
Investigated factors influencing washout around the cannula were:

- Cannula properties: type of inflow cannula (polished/sintered),
- Geometric factors describing the position of the cannula in the left ventricle (LV): protruding cannula length, angle (3D summation angle theta deviating from an idealized orientation toward the mitral valve), size of the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD),
- Hemodynamic parameters: pump flow (mean flow over total support period) and flow pulsatility, ejection fraction (EF) of the LV, opening of the aortic valve.

Using the most recent chest X-rays, the antegrade angle (angle of the cannula in the coronal plane relative to the

spine) was measured directly from the AP projection; the lateral angle (sagittal plane) was calculated from the elliptic opening of the inflow cannula¹¹ using Equation (2).

$$\alpha = \sin^{-1}(x/d) \quad (2)$$



where α is angle of the cannula in the sagittal plane, d is measured diameter of inflow lumen (horizontal length of opening ellipse), and x is measured vertical length of inflow opening ellipse.

Calculation of the angle in the sagittal plane.

Because the position of the mitral valve could not be derived from conventional X-ray images, an assumed optimal orientation aiming at the mitral valve was defined by the median values of all antegrade and lateral angles. The 3D summation angle (theta) was calculated using Equation (3) and represents the absolute deviation from the previously defined optimal orientation.

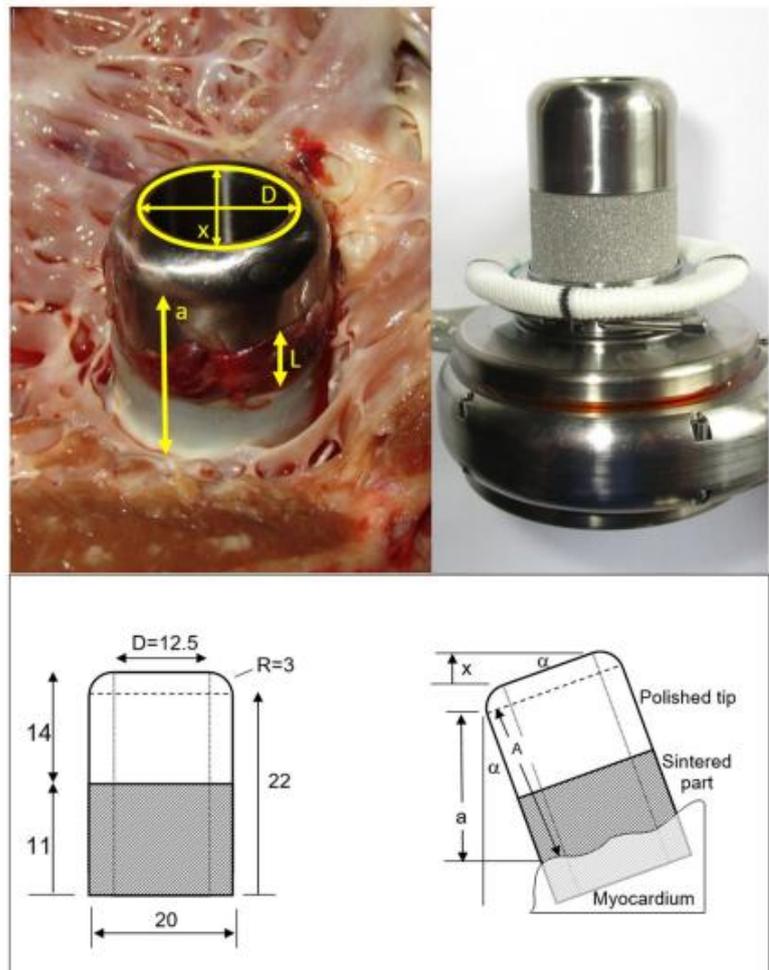
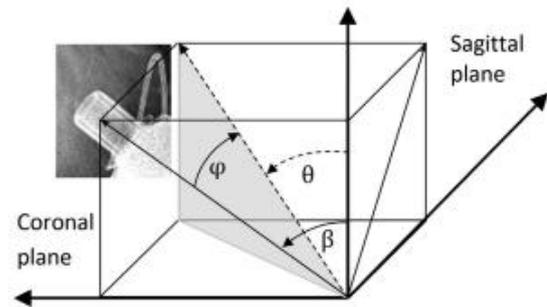


FIGURE 1 Parallax compensation by determining the observing angle from the elliptic opening in photographic documentation of the inflow (numbers in mm), according to Equation (1). A = real free length of inflow cannula, a = measured free length of inflow cannula, D = diameter of inflow lumen (12.5 mm), d = measured diameter of inflow lumen (horizontal length of opening ellipse), x = measured vertical length of inflow opening ellipse, and L = measured length of thrombus formation at transition from polished to sintered surface

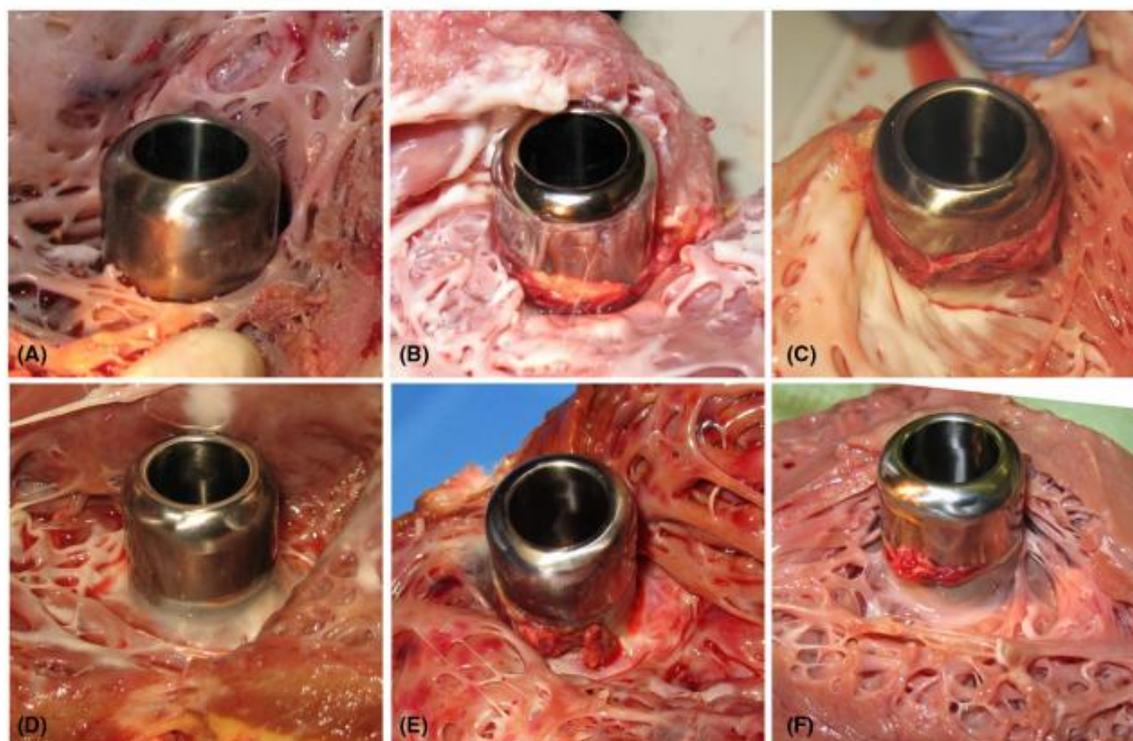


FIGURE 2 Image of HVAD inflow cannulas in situ with measurements of thrombus length originating at the penetration site and the transition of the sintered portion to the polished tip. (A) Polished HVAD without thrombus formation. (B) Polished HVAD with thrombus formation at the penetration site. (C) Sintered HVAD with effectively polished inflow cannula and thrombus formation at the penetration site. (D) Sintered HVAD without thrombus formation. (E) Sintered HVAD with thrombus formation at the penetration site. (F) Sintered HVAD with thrombus formation at the transition sintered to polished

TABLE 1 Demographics

Variable	Characteristic	Pol cohort (N = 46%)		sTi cohort (N = 131%)		p	Remarks
Sex	Female vs. male	7	15%	28	21%	0.519	Fisher's exact test
		39	85%	103	79%		
Etiology ^a	dCMP vs. iCMP	29	63%	64	49%	0.151	Fisher's exact test
		14	30%	55	42%		
Age	Mean (SD)	48.7 (16.0)		53.4 (14.1)		0.074	Mann-Whitney U-test
Support duration	Mean (SD)	459.4 (692.3)		546.0 (577.0)		0.154	Mann-Whitney U-test
Stroke during support	No vs. yes	42	91%	107	82%	0.160	Fisher's exact test
		4	9%	24	18%		
Outcome	Death vs. HTX	27	59%	73	56%	0.431	Fisher's exact test
		19	41%	58	44%		

Abbreviations: dCMP, dilated cardiomyopathy; HTX, heart transplantation; iCMP, ischemic cardiomyopathy; Pol cohort, patients with polished HeartWare; SD, standard deviation; sTi cohort, patients with sintered HeartWare.

^aDoes not add up to 100% because of other miscellaneous etiologies.

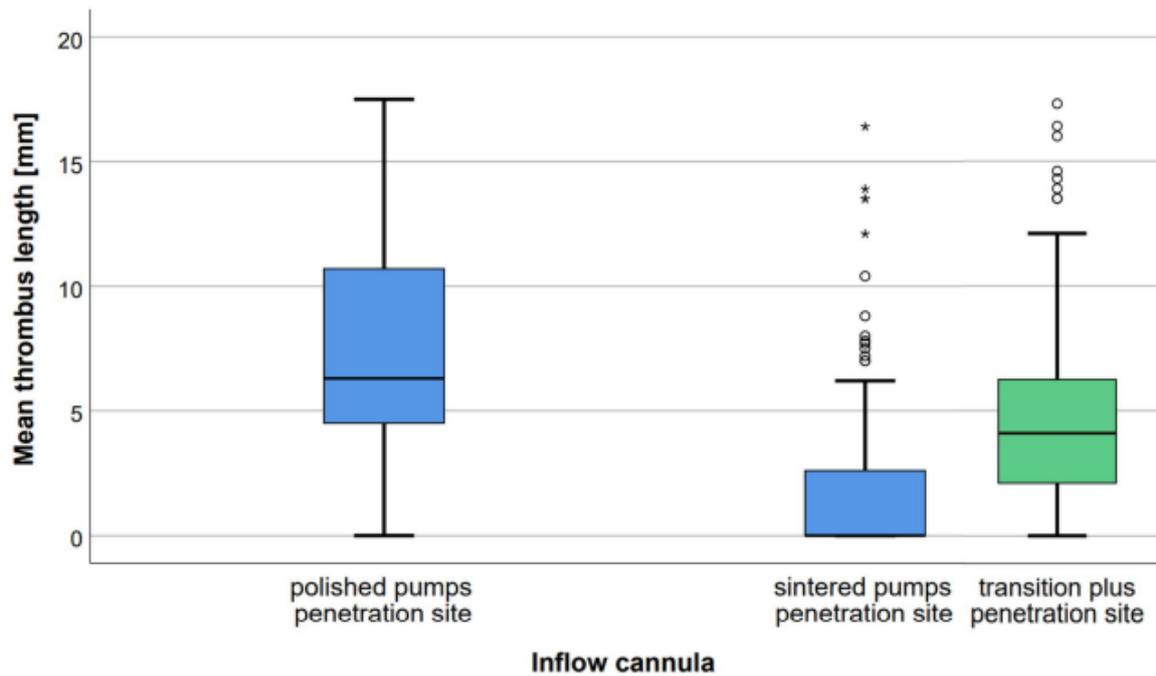


FIGURE 3 Mean length of thrombus load at the penetration site (blue) of polished and sintered pumps was significantly different ($p < 0.0001$). Total thrombus load at penetration site plus thrombus load at the transition site of the sintered pumps (green) compared to thrombus load at the penetration site of polished pumps also was significantly lower ($p < 0.0001$)

$$\theta = \cos^{-1} \frac{1}{\sqrt{1 + \tan^2 \varphi + \tan^2 \beta}} \quad (3)$$

where φ is angle in the sagittal plane (clockwise), β is angle in the coronal plane (counterclockwise), and θ is dihedral angle (relative to spine).

Calculation of the dihedral angle from angles in sagittal and coronal planes.

2.3 | Statistical analysis

SPSS for Windows Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. For all tests, a p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Nominal variables describing patient demographics were compared using Fisher's exact test. Metric demographic (age, support duration) and geometric variables (free cannula length in the ventricle, thrombus mass at the entry site and transition zone, angle in antegrade and sagittal plane) were tested for normal distribution (Shapiro-Wilk test, $p < 0.05$). Characteristics between

the Pol and sTi groups were evaluated with the t -test in case of a normal distribution or otherwise with the Mann-Whitney U -test.

The correlation of hemodynamic and geometric factors with thrombus load was determined using multiple linear regression and Pearson's correlation.

ROC curves were used to define the influence of cannula length on the prevalence of thrombus development at the inflow cannula.

3 | RESULTS

Patient demographics of the Pol and sTi cohort did not differ (Table 1).

The median of the antegrade angles of the pump relative to the spine was 80° , and 68° in the sagittal plane, which was interpreted as an optimal orientation of the cannula. The mean deviation of the 3D summation angle (theta) to the optimal orientation was $17.8^\circ \pm 10.81$. There was no significant correlation between theta and thrombus length at either the entry site ($p = 0.349$) or the transition site ($p = 0.081$).

3.1 | Influence of patient-related factors on thrombus growth

A multiple regression analysis showed no correlation between thrombus mass at either the entry or the transition site and sex, age, etiology, previous pump thrombosis, neurologic events, or outcome.

3.2 | General impact of a sintered inflow cannula

The percentage of pumps with thrombus formation at the entry site was significantly greater in the polished version than in the sTi group (91.3% vs. 36.7%; $p < 0.0001$) (Figure 3). The mean length of thrombus load was significantly lower with the sintered version (7.6 mm vs. 1.9 mm; $p < 0.0001$). However, the transition from the sintered part to the polished tip appeared to be an additional nidus for thrombi. A clean transition was found in only 40.5% of the pumps. The combined total thrombus length of both sites was greater in the Pol group (mean 7.6 mm vs. 4.6 mm; $p < 0.0001$). The incidence of any thrombus formation was similar in both groups (91.3% [Pol] vs. 86.3% [sTi]; $p = 0.372$).

3.3 | Influence of support duration on thrombus length

The results were stratified into five time periods: post-implant (1 to 30 days), early (30 to 90 days), midterm (90 to 270 days), long-term (270 to 810 days), and chronic (more than 810 days), representing a logarithmic time scale. Each measurement represents a single patient; therefore, no actual time courses could be created. However, different degrees of thrombus accumulation after different support periods allowed us to reconstruct a time dependency.

For both cannula types, the mean thrombus length at the entry site was highest post-implant and decreased with continued support (Figure 4). A comparison of the sintered with the polished pumps showed significant differences with a greater thrombus load for the polished pumps for each time interval (0–30 d: $p = 0.0015$, 31–90 d: $p < 0.0001$; 91–270 d: $p = 0.0025$; 271–810 d: $p = 0.038$; >810 d: $p < 0.0001$).

A comparison of the post-implant and early period (POD1–90) with mid-term to long-term support (POD>90) showed no significant differences in mean thrombus length in either the polished (POD1–90: 8.69 ± 4.16 vs. POD>90: 6.97 ± 5.46 ; $p = 0.08$) or the sintered pumps (POD1–90: 2.30 ± 3.26 vs. POD>90: 1.78 ± 3.45 ; $p = 0.072$).

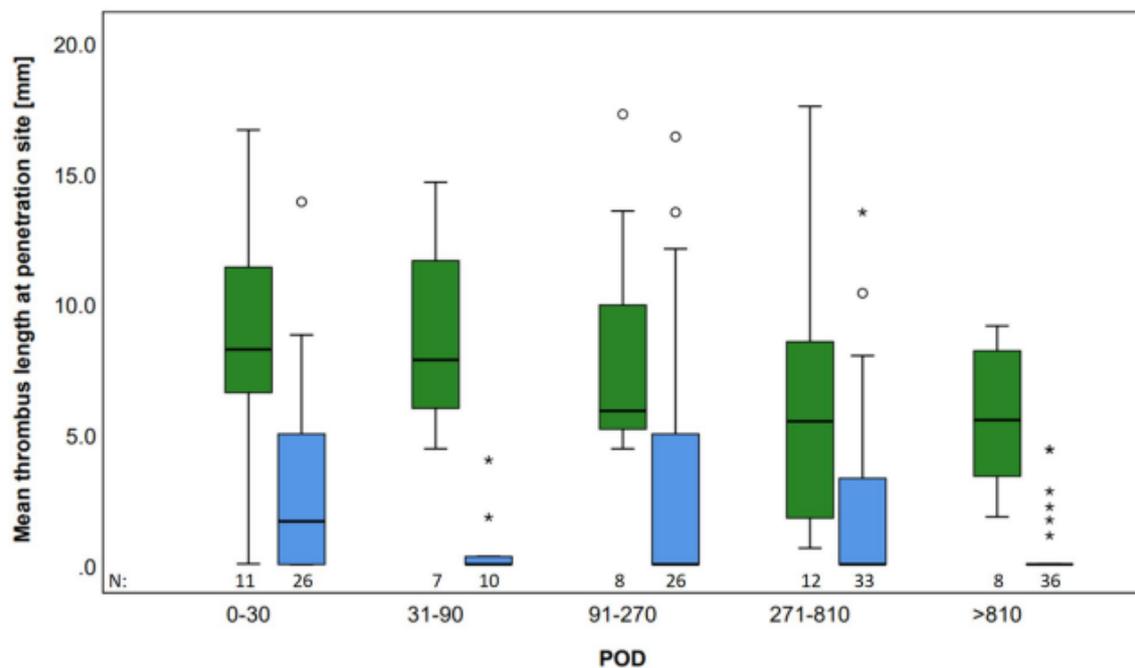


FIGURE 4 Mean thrombus length at penetration site stratified to support duration of all polished pumps (left, green boxes) is significantly higher ($p = 0.0001$) in each time range than those of all sintered pumps (right, light blue boxes). N , number of observations; POD, postoperative days

However, an increase in thrombus length can be seen over time at the transition of the sintered pumps (POD1-90: 1.96 ± 3.41 vs. POD>90: 3.03 ± 2.91 ; $p = 0.013$).

3.4 | Influence of the protruding length of the inflow cannula

The free length protruding into the LV cavity depended mainly on the myocardial thickness.

Pearson's correlation of the protruding cannula length and the thrombus length at the entry site of the Pol group showed no correlation ($N = 63$, 0.206 , $p = 0.105$). A slightly negative coefficient of the sTi group ($N = 114$, -0.258 , $p = 0.006$) suggested reduced thrombus growth by sintering. There was a positive correlation between thrombus length and cannula length at the transition zone ($N = 114$, 0.279 , $p = 0.003$).

The groups were divided into subgroups with and without thrombus formation irrespective of their length, and ROC curves were calculated with respect to cannula length.

In all pumps with effectively polished cannulas (no sintering visible), the area under the curve (AUC) was 0.378 , $p = 0.269$, hence the prevalence of thrombus development did not appear to be directly related to cannula length (sensitivity: ability to identify a true positive, i.e., an existing thrombus formation; specificity: ability to identify a true negative, i.e., no thrombus formation).

The ROC curve of thrombus presence with visible sintering showed an AUC of 0.695 and a significance of $p = 0.001$. The tendency to develop thrombi at a sintered cannula base with a free cannula length of less than 15 mm had a specificity of 65% and a sensitivity of 75% (Figure 5A).

The occurrence of thrombotic deposits at the transition site appeared to depend more on other conditions. The AUC was 0.641 ($p = 0.013$). The curve indicated a lower prevalence of thrombi at the transition if the visible sintered portion was 4.4 mm or longer; the sensitivity/specificity was only 60% (Figure 5B).

3.5 | Geometrical and hemodynamic factors impacting washout conditions

The impact of geometrical and hemodynamic factors on thrombus length was tested using multiple regression analysis.

At the entry site, only LVEDD showed a significant correlation of -1.057 ($p = 0.004$, all cases $N = 144$), though the corrected R^2_{corr} was very poor with 0.125 . All other factors were excluded by the statistical model. A larger

LV size (LVEDD) was the only relevant factor that improved washout at the base of the cannula¹² (Figure 6A: Scatterplot).

Interestingly, multiple regression analysis showed no relevant correlation with any of the investigated factors at the transition zone. Restricting the model to pumps with deposits at the transition zone ($N = 78$), the correlation with mean flow was significant ($p = 0.003$), showing a negative correlation also with a poor R^2 (pump flow: -1.24 , $R^2_{\text{corr}} = 0.118$, Figure 6B: Scatterplot).

With a slightly better R^2_{corr} of 0.246 , mean flow (-2.407 , $p = 0.001$), 3D angle (-0.080 , $p = 0.042$), and the combination thereof ($p = 0.002$) showed a negative correlation with thrombus length at the transition. However, no significant correlation was found for the 3D angle theta alone.

4 | DISCUSSION

The study showed that

1. thrombus formation at the entry site can be limited with a textured surface of the inflow cannula,
2. the time to thrombus development at the entry site appears to be influenced mostly by healing processes in the first 3 months (pro-inflammatory environment),
3. polished surfaces promote continuous growth of thrombus mass, both at the entry site and at the transition from sintered to polished,
4. greater exposed sintered surface lengths lead to a lower thrombus mass.

Apical coring results in myocardial injury. The healing processes involve thrombus formation as a result of myocardial cell destruction and inflammation.^{13,14} The healing process is influenced by the properties of the surface facing the wound tissue: while the topography of a textured surface promotes adhesion of myocardial cells,¹⁵ a polished surface does not encourage macroscopic anchoring of the tissue to the cannula.¹⁶

Published *in silico* simulations investigating thrombus formation and thrombus propagation in CF-VADs tend to focus on specific aspects of flow characteristics or geometrical variations.^{17,18} The advantage of these simulations is that they can isolate flow-related aspects by excluding superimposing effects. Due to the extensive computational power requirements, these models are usually simplified to static conditions. Even though single parameters may be important, their contribution to thrombus development could still be negligible overall.

In vitro^{19,20} or *ex vivo*²¹ experiments also focus mainly on single parameters and cannot simulate a living organism.

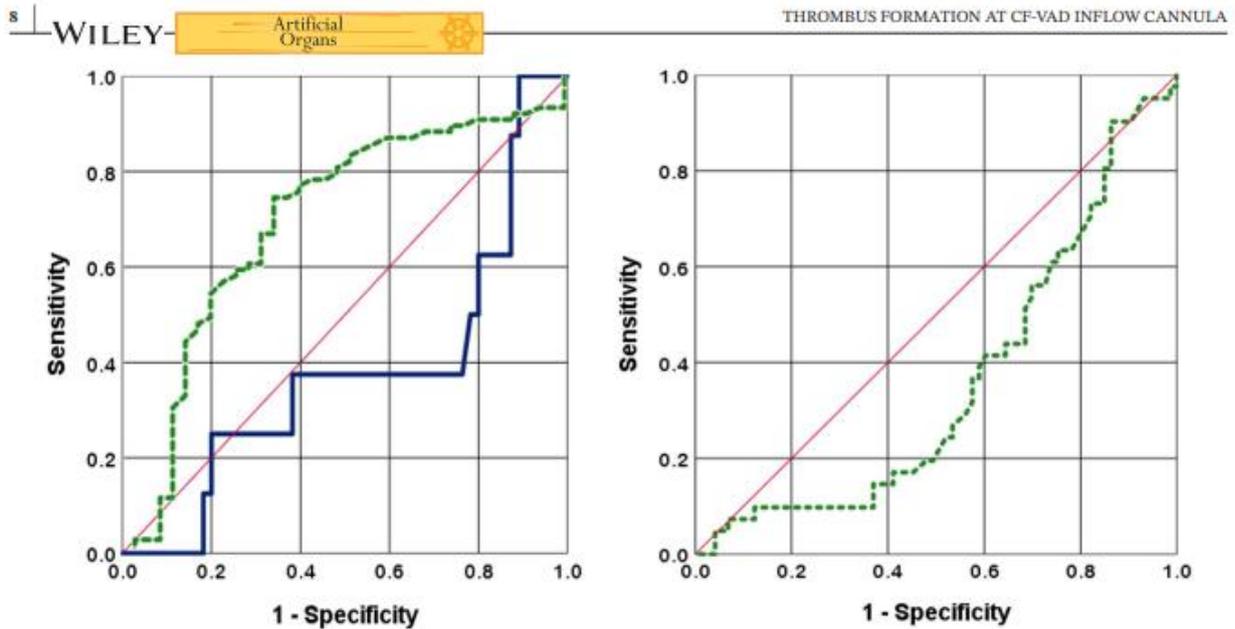


FIGURE 5 ROC curves: Prevalence of thrombus at penetration and transition site. (A) (left side) Polished cannula (blue curve): Curve in lower half indicates higher prevalence with a longer cannula. The sintered cannula (green dotted curve): curve in upper half indicates higher prevalence with shorter cannula. (B) (right side) Sintered cannula (green dotted curve): Prevalence of thrombus at transition from sintered to polished cannula surface. Curve in lower half indicates higher prevalence with longer cannula

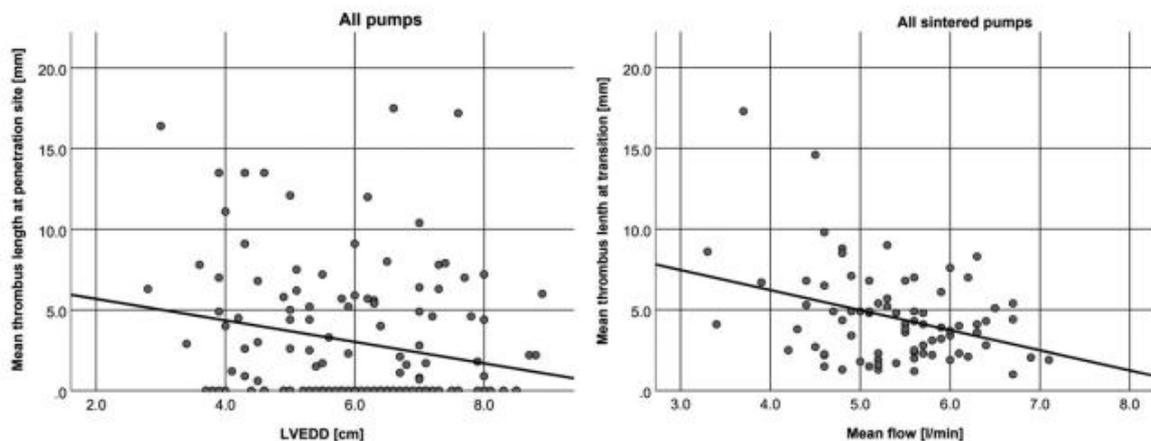


FIGURE 6 (A) (left side) Scatterplot of mean thrombus length at penetration site for all pumps. (B) (right side) Scatterplot of mean thrombus length at transition site for pumps showing thrombus formation

Results of *in vivo* animal experiments investigating inflow cannula designs or surface structure^{22,23} are limited, for example, with respect to support duration or transferability.

Some clinical studies (i.e., *in vivo* investigations) have addressed the subject of thrombus formation depending on specific design aspects or design changes.¹⁶ During the clinical course, thrombi at the inflow cannula cannot be determined directly, thus thromboembolic events like neurologic incidents^{24,25} or pump thrombosis²⁶ are often used as a surrogate.

So far, publications documenting thrombus formation at the entry site to demonstrate the effects of design changes remain anecdotal. Sample numbers are small and no quantitative findings were reported.^{10,27}

Improved healing of the apical wound created by the inflow cannula using sintered titanium microspheres is known.²⁸ Strickland et al. showed inherent scar tissue development around the new sintered inflow in contrast to thrombus formation at the formerly polished cannula.²⁷ These findings were confirmed by Glass et al.

with histopathological evidence.¹⁰ Both publications lack statistical evidence as they offer only anecdotal observations of single pumps. Glass et al. reported a 96% incidence of thrombi located at the transition zone. We defined thrombus formation as existent if an average length of at least 1 mm was macroscopically visible; this may partly explain the large difference to 59.5% in our study.

The presence of a textured surface is not effective if the endocardium faces a polished surface. In our experience, thrombi tend to grow along the polished part of the cannula. It appears as though the lack of a structured surface, acting as a barrier for thrombus growth, precipitates continued growth. Conversely, the more the sintered part of the cannula is exposed, the less thrombus material was found at the entry site.

Therefore, sintering of the outer cannula surface will be more effective the longer it extends to the tip of the cannula. The maximum myocardial thickness defines the minimal textured length to cover the entire myocardial wound. However, if the sintering covers the entire length of the inflow cannula, there will be no risk that the myocardium is incompletely opposed to the sintered surface. This concept was pursued in the HeartMate VAD family (Abbott, Pleasanton, CA) originally by creating a fully textured blood contact surface of the HeartMate-I pulsatile pump. In the next generation of rotary blood pumps

(HeartMate-II and HeartMate-3) the brim of the inflow cannula was left free of sintered microspheres.² It has not been clinically investigated yet whether the remaining sintering of the conical inner lumen of the IC, ceasing at the transition to the rotor well, continues to be of advantage. An interruption of the textured surface and thus a transition to polished surfaces is inevitable in all rotary blood pumps.

In the sTi group, a steady increase in thrombus mass over time was observed at the sintering transition (Figure 7). Because no healing process takes place at this site, thrombus growth seems to continue unhindered. However, the total thrombus load at the penetration site plus the transition site is of similar magnitude in both groups. Therefore, no improvement in the aim to achieve a low or even zero thrombus load with the sintered version in the long run can be confirmed.

The position of the apical inflow cannula of CF-VADs creates a zone of non-physiological flow stagnation and recirculation. Blood flow in the LV is disturbed by the solid cylinder—the metal cannula.^{29–31} Washout around the cannula caused by the vortex near the inflow opening is more intense with greater pump flows, also according to CFD simulations.^{32,33} Despite what has been implied in CFD studies and also in clinical studies showing the impact of cannula angulation on event-free survival, the angle of the inflow cannula (deviation from optimal

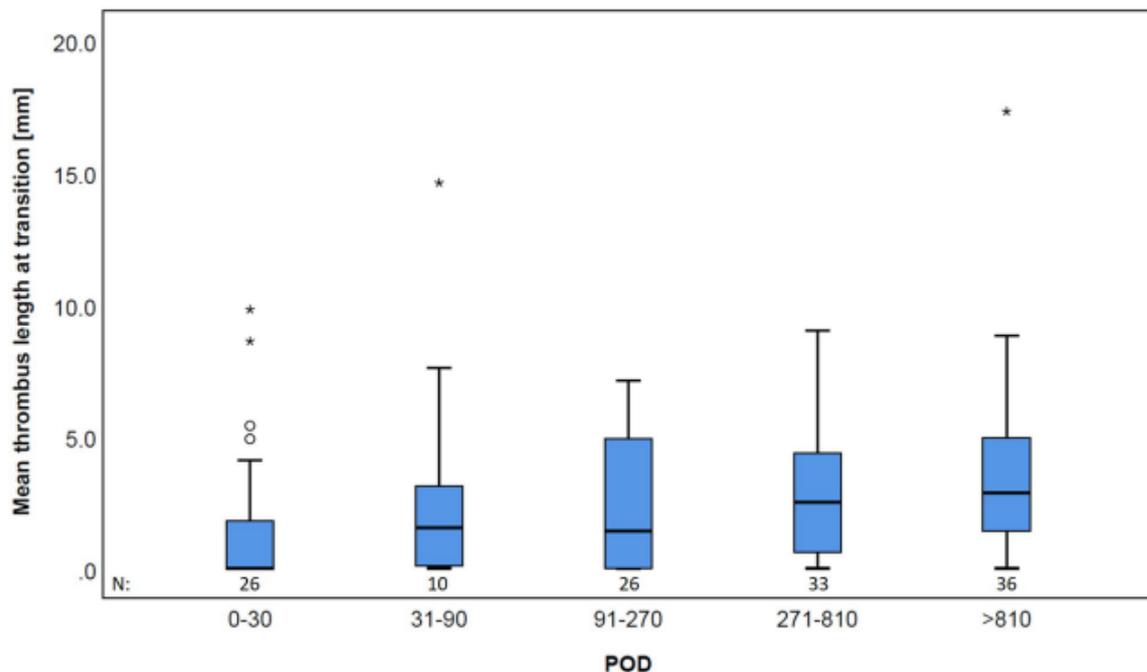


FIGURE 7 Mean thrombus length at the transition sintered to polished is increasing during the time. *N* = number of observations; POD, postoperative days

orientation) showed an only minor but not significant impact^{34,35} on thrombus formation, while hemodynamics could be affected.³⁰

Polished surfaces appear to lack a barrier function due to the tight adhesion of fibrin to structured surfaces. A small micro-gap between the growing thrombus and the polished surface likely creates a constant proliferative situation for further growth. Avoiding such gaps which create small zones of stagnation as well as inhibiting the adherence of coagulation products may lead to less thrombus formation at the inflow cannula and thus to better hemocompatibility. A structured topography to induce endothelial cell growth^{23,36} or coatings with anti-thrombogenic substances³⁷ may prevent thrombus formation in future devices.

5 | LIMITATIONS

This study is limited to the HeartWare HVAD. However, this system represents the largest patient group in our institution with photographically documented pumps connected to the apex of the left ventricle. With more than 175 investigated patients, it is the largest collection of its kind to date.

A visual inspection of thrombus load on the inflow cannula is possible only at one single point in time—at the end of support. Of course, the support period as a whole would be a determinant for the accumulation of thrombus mass at the penetration site. Considering average values of speed, flow, or flow pulsatility is a simplification of the integral influence. The one-time determination of geometric factors like cannula orientation using a single X-ray image is also a simplistic approach, as these factors may change over time. Also, we were unable to investigate the course of thrombus development over time, for example, by histological examination.³⁸

Characterization of washout conditions using ventricle size (LVEDD), contractility (LVEF), and other parameters at only one point in time, preferably as close to the examination as possible, also neglects the cumulative influence during the entire period of exposure. These values most likely changed over time. To estimate the impact of the supposedly most influential factor for thrombus formation, that is, sufficient anticoagulation,³⁹ it would be necessary to monitor the time in therapeutic range (TTR).⁴⁰ Consistent data relating to the TTR over the full support period were not available for a significant proportion of the patient cohort.

However, our anticoagulation strategy based on the recognized regimen^{41,42} did not change over the 10-year observation period (INR target 2.0 to 3.0). Despite this, adequate treatment during the entire clinical course could not be proven.

This is a single-center study of only one device type. Numbers are small for a multivariate analysis—a multi-center study would be necessary to increase the number of examinations in order to identify the most influential factors.

CONFLICT OF INTEREST

F.K., C.H. report grants from Medtronic. E.P. reports grants from Medtronic, Abiomed and grants and non-financial support from Abbott. C.K. reports no conflicts of interest. V.F. reports grants from Abbott, Medtronic, Boston Scientific, Edward Lifesciences, JOTEC and reports research and study funds from Biotronik, Berlin Heart, and Novartis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors performed critical revision of the article and approved the final version. Concept and design: Friedrich Kaufmann, Evgenij Potapov, Volkmar Falk. Statistical analysis: Friedrich Kaufmann, Christoph Hörmandinger. Drafted the article: Friedrich Kaufmann. Collected the data: Friedrich Kaufmann, Christoph Hörmandinger, Christoph Knosalla.

ORCID

Friedrich Kaufmann  <https://orcid.org/0000-0001-9617-9225>

Christoph Hörmandinger  <https://orcid.org/0000-0002-0896-5830>

Christoph Knosalla  <https://orcid.org/0000-0002-8127-5019>

Volkmar Falk  <https://orcid.org/0000-0002-7911-8620>

Evgenij Potapov  <https://orcid.org/0000-0002-9720-3175>

REFERENCES

1. Wieselthaler GM, Schima H, Hiesmayr M, Pacher R, Laufer G, Noon GP, et al. First clinical experience with the DeBakey VAD continuous-axial-flow pump for bridge to transplantation. *Circulation*. 2000;101(4):356–9.
2. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The HeartMate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. *Tex Heart Inst J*. 1998;25(4):265–71.
3. Gyoten T, Morshuis M, Rojas SV, Deutsch MA, Schramm R, Gummert JF, et al. Identification of characteristics, risk factors, and predictors of recurrent LVAD thrombosis: conditions in HeartWare devices. *J Artif Organs*. 2020;24:173–81.
4. Gummert JF, Haverich A, Schmitto JD, Potapov E, Schramm R, Falk V. Permanent implantable cardiac support systems. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(50):843–8.
5. Rowlands GW, Antaki JF. High-speed visualization of ingested, ejected, adherent, and disintegrated thrombus in contemporary ventricular assist devices. *Artif Organs*. 2020;44(11):E459–69.
6. Cho SM, Starling RC, Teuteberg J, Rogers J, Pagani F, Shah P, et al. Understanding risk factors and predictors for stroke



- subtypes in the ENDURANCE trials. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(7):639–47.
7. Kormos RL, McCall M, Althouse A, Lagazzi L, Schaub R, Kormos MA, et al. Left ventricular assist device malfunctions: It is more than just the pump. *Circulation*. 2017;136(18):1714–25.
 8. Soltani S, Kaufmann F, Vierecke J, Kretzschmar A, Hennig E, Stein J, et al. Design changes in continuous-flow left ventricular assist devices and life-threatening pump malfunctions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;47:984–9.
 9. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starling RC, McGee EC, Eckman P, et al. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):23–34.
 10. Glass CH, Christakis A, Fishbein GA, Watkins JC, Strickland KC, Mitchell RN, et al. Thrombus on the inflow cannula of the HeartWare HVAD: an update. *Cardiovasc Pathol*. 2019;38:14–20.
 11. Aigner P, Schloglhofer T, Plunger LC, Beitzke D, Wielandner A, Schima H, et al. Pump position and thrombosis in ventricular assist devices: correlation of radiographs and CT data. *Int J Artif Organs*. 2021;44:956–64.
 12. Chivukula VK, Beckman JA, Prisco AR, Lin S, Dardas TF, Cheng RK, et al. Small left ventricular size is an independent risk factor for ventricular assist device thrombosis. *ASAIO J*. 2019;65(2):152–9.
 13. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665–706.
 14. Apostoli A, Bianchi V, Bono N, Dimasi A, Ammann KR, Moia YR, et al. Prothrombotic activity of cytokine-activated endothelial cells and shear-activated platelets in the setting of ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(6):658–67.
 15. Zapanta CM, Griffith JW, Hess GD, Doxtater BJ, Khalapyan T, Pae WE, et al. Microtextured materials for circulatory support devices: preliminary studies. *ASAIO J*. 2006;52(1):17–23.
 16. Kurtyka P, Kustosz R, Kaczmarek M, Gonsior M, Tokarska K. Surface modifications for inflow cannulas of ventricular assist devices—comparison of latest solutions. *Eng Biomater*. 2019;151:17–23.
 17. Chivukula VK, Beckman JA, Li S, Masri SC, Levy WC, Lin S, et al. Left ventricular assist device inflow cannula insertion depth influences thrombosis risk. *ASAIO J*. 2020;66(7):766–73.
 18. Mendez Rojano R, Zhussupbekov M, Antaki JF. Multi-constituent simulation of thrombus formation at LVAD inlet cannula connection: Importance of Virchow's triad. *Artif Organs*. 2021;45(9):1014–23.
 19. Bachman TN, Bhamra JK, Verkaik J, Vandenberghe S, Kormos RL, Antaki JF. In-vitro evaluation of ventricular cannulation for rotodynamic cardiac assist devices. *Cardiovasc Eng Technol*. 2011;2(3):203–11.
 20. Curtis AS, Wu ZJ, Kormos RL, Griffith BP, Antaki JF. Novel ventricular apical cannula: in vitro evaluation using transparent, compliant ventricular casts. *ASAIO J*. 1998;44(5):M691–5.
 21. Bhamra JK, Bachman TN, Kormos RL, Borovetz H, Antaki JF. Development of an ex vivo ovine ventricular assist device model for intraventricular visualization of the inflow cannula. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(8):860–1.
 22. Antaki JF, Dennis TJ, Konishi H, Brown ME, Maher TR, Tomczak JP, et al. An improved left ventricular cannula for chronic dynamic blood pump support. *Artif Organs*. 1995;19(7):671–5.
 23. Miyamoto T, Nishinaka T, Mizuno T, Tatsumi E, Yamazaki K. LVAD inflow cannula covered with a titanium mesh induces neointimal tissue with neovessels. *Int J Artif Organs*. 2015;38(6):316–24.
 24. Takada T, Nishinaka T, Ichihara Y, Saito S, Imamura Y, Kikuchi N, et al. Impact of anatomical position of the inflow cannula on stroke in patients with left ventricular assist devices. *Int J Artif Organs*. 2021;45:27–34.
 25. Schmid C, Jurmann M, Birnbaum D, Colombo T, Falk V, Feltrin G, et al. Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(3):253–60.
 26. Jessen SL, Kaulfus CN, Chorprenning K, Ginn-Hedman AM, Tamez D, Weeks BR. Histologic features of thrombosis events with a centrifugal left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(1):56–64.
 27. Strickland KC, Watkins JC, Couper GS, Givertz MM, Padera RF. Thrombus around the redesigned HeartWare HVAD inflow cannula: a pathologic case series. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(7):926–30.
 28. Frazier OH, Baldwin RT, Eskin SG, Duncan JM. Immunochemical identification of human endothelial cells on the lining of a ventricular assist device. *Tex Heart Inst J*. 1993;20(2):78–82.
 29. Neidlin M, Liao S, Li Z, Simpson B, Kaye DM, Steinseifer U, et al. Understanding the influence of left ventricular assist device inflow cannula alignment and the risk of intraventricular thrombosis. *Biomed Eng Online*. 2021;20(1):47.
 30. Imamura T, Narang N, Nitta D, Fujino T, Nguyen A, Chung B, et al. HeartWare ventricular assist device cannula position and hemocompatibility-related adverse events. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(3):911–7.
 31. Rossini L, Braun OO, Brambatti M, Benito Y, Mizeracki A, Miramontes M, et al. Intraventricular flow patterns in patients treated with left ventricular assist devices. *ASAIO J*. 2021;67(1):74–83.
 32. Viola F, Jermyn E, Warnock J, Querzoli G, Verzicco R. Left ventricular hemodynamics with an implanted assist device: an in vitro fluid dynamics study. *Ann Biomed Eng*. 2019;47(8):1799–814.
 33. May-Newman K, Moon J, Ramesh V, Montes R, Campos J, Herold B, et al. The effect of inflow cannula length on the intraventricular flow field: an in vitro flow visualization study using the evaheart left ventricular assist device. *ASAIO J*. 2017;63(5):592–603.
 34. May-Newman K, Marquez-Maya N, Montes R, Salim S. The effect of inflow cannula angle on the intraventricular flow field of the left ventricular assist device-assisted heart: an in vitro flow visualization study. *ASAIO J*. 2019;65(2):139–47.
 35. Ghodrati M, Maurer A, Schloglhofer T, Khienwad T, Zimpfer D, Beitzke D, et al. The influence of left ventricular assist device inflow cannula position on thrombosis risk. *Artif Organs*. 2020;44(9):939–46.
 36. Bachmann BJ, Giampietro C, Bayram A, Stefopoulos G, Michos C, Graeber G, et al. Honeycomb-structured metasurfaces for the adaptive nesting of endothelial cells under hemodynamic loads. *Biomater Sci*. 2018;6(10):2726–37.
 37. Robotti F, Franco D, Banninger L, Wyler J, Starck CT, Falk V, et al. The influence of surface micro-structure on endothelialization under supraphysiological wall shear stress. *Biomaterials*. 2014;35(30):8479–86.



38. Pappalardo F, Bertoldi LF, Sanvito F, Marini C, Consolo F. Inflow cannula obstruction of the HeartWare left ventricular assist device: what do we really know? *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107299.
39. Adatya S, Bennett MK. Anticoagulation management in mechanical circulatory support. *J Thorac Dis*. 2015;7(12):2129–38.
40. Schettle S, Schloglhofer T, Zimpfer D, Schima H, Kaufmann F, Salimbangon A, et al. International analysis of LVAD point-of-care versus plasma INR: a multicenter study. *ASAIO J*. 2018;64(6):e161–5.
41. Devore AD, Mentz RJ, Patel CB. Medical management of patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(2):283.
42. Loyaga-Rendon RY, Kazui T, Acharya D. Antiplatelet and anticoagulation strategies for left ventricular assist devices. *Ann Transl Med*. 2021;9(6):521.

How to cite this article: Kaufmann FP, Hörmandinger C, Knosalla C, Falk V, Potapov E. (2022). Thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices—A systematic analysis. *Artif Organs*. 2022;00:1–12. <https://doi.org/10.1111/aor.14222>

F. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

G. Publikationsliste

Anisotropic topographies restore endothelial monolayer integrity and promote the proliferation of senescent endothelial cells.

Exarchos V, Neuber S, Meyborg H, Giampietro C, Chala N, Moimas S, Hinkov H, **Kaufmann F**, Pramotton FM, Krüger K, Rodriguez Cetina Biefer H, Cesarovic N, Poulidakos D, Falk V, Emmert MY, Ferrari A and Nazari-Shafti TZ (2022) Front. Cardiovasc. Med. 9:953582. doi: 10.3389/fcvm.2022.953582

Impact Factor: N.A.

Thrombus formation at the inflow cannula of continuous-flow left ventricular assist devices - a systematic analysis.

Kaufmann F, Hoermandinger C, Knosalla C, Falk V, Potapov E.

Artif Organs. 2022 Mar 1. doi: 10.1111/aor.14222. Artif Organs. 2022. PMID: 35230721

Impact Factor: N.A.

Interventional Procedures for Left Ventricular Assist Device-Associated Complications.

Lanmueller P, Eulert-Grehn JJ, Unbehaun A, Klein C, Hommel M, Kofler M, Kempfert J, Hoermandinger C, **Kaufmann F**, Stawowy P, Dreyse S, Mulzer J, Mueller M, Falk V, Schoenrath F, Potapov E, Just IA. ASAIO J. 2022 Feb 16. doi: 10.1097/ PMID:

35184090

Impact Factor: N.A.

Experience with a standardized protocol to predict successful explantation of left ventricular assist devices.

Hrytsyna Y, Kneissler S, **Kaufmann F**, Müller M, Schoenrath F, Mulzer J, Sündermann SH, Falk V, Potapov E, Knierim. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jan 9:S0022-5223(21)00037-4. PMID: 33581897

Impact Factor: 6.439

Diagnosis and Treatment Strategies of Outflow Graft Obstruction in the Fully Magnetically Levitated Continuous-Flow centrifugal Left Ventricular Assist Device: A Multicenter Case Series.

Wert L, **Kaufmann F**, Solowjowa N, Dreysse S, Zimpfer D, Falk V, Potapov E, Mulzer J. ASAIO J. 2021 Jan 1;67(1):e52-e54. PMID: 32657826
Impact Factor: 3.826

Fluorescence In Situ Hybridization and Polymerase Chain Reaction to Detect Infections in Patients With Left Ventricular Assist Devices.

Schoenrath F, Kursawe L, Nersesian G, Kikhney J, Schmidt J, Barthel F, **Kaufmann F**, Knierim J, Knosalla C, Hennig F, Falk V, Potapov E, Moter A. ASAIO J. 2021 May 1;67(5):536-545. doi: 10.1097/MAT.0000000000001260. PMID: 33417312
Impact Factor: 3.826

Longest Ongoing Support (13 Years) with Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device.

Potapov EV, **Kaufmann F**, Müller M, Mulzer J, Falk V. ASAIO J. 2020 Sep/Oct;66(9):e121-e122. PMID: 32101886
Impact Factor: 2.872

Computed Tomography and Fluoroscopic Angiography in Management of Left Ventricular Assist Device Outflow Graft Obstruction.

Wamala I, Kneissler S, **Kaufmann F**, Eulert-Grehn JJ, Potapov E, Dreysse S, Starck C, Falk V, Solowjowa N. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Sep;13(9):2036-2042. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.11.018. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954648
Impact Factor: 12.740

Avoidance of Outflow Graft Extrinsic Compression in Polytetrafluoroethylene Reinforcements of the Bend Relief Component.

Potapov EV, **Kaufmann F**, Mueller M, Mulzer J, Starck C, Falk V. J Heart Lung Transplant. 2019 Apr;38(4):474-475. doi: 10.1016/j.healun.2019.01.1311. Epub 2019 Jan 29. PMID: 30745084
Impact Factor: 7.865

International Analysis of LVAD Point-of-Care Versus Plasma INR: A Multicenter Study.

Schettle S, Schöglhofer T, Zimpfer D, Schima H, **Kaufmann F**, Salimbangon A, Wolforth J, Schroeder S, Hards R, Ritchie B, Staley L, Pereira N, Kushwaha S, Maltais S, Stulak J. *ASAIO J.* 2018 Nov/Dec;64(6):e161-e165. doi:

10.1097/MAT.0000000000000845. PMID: 30199385

Impact Factor: 2.494

Recovery plug for HeartMate 3 left ventricular assist device.

Mulzer J, Faerber G, **Kaufmann F**, Potapov EV. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Feb;157(2):e35-e37. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.041. Epub 2018 Aug 2. PMID:

30180978

Impact Factor: 5.261

Two implantable continuous-flow ventricular assist devices in a biventricular configuration: technique and results.

Eulert-Grehn JJ, Lanmüller P, Schönraht F, Solowjowa N, Müller M, Mulzer J, **Kaufmann F**, Starck C, Krabatsch T, Falk V, Potapov E. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Dec 1;27(6):938-942. doi: 10.1093/icvts/ivy228. PMID: 30113626

Impact Factor: 1.931

Strategy for surgical correction and mitigation of outflow graft twist with a centrifugal-flow left ventricular assist system.

Potapov EV, Netuka I, **Kaufmann F**, Falk V, Mehra MR. *J Heart Lung Transplant.* 2018 May;37(5):670-673. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.014. Epub 2018 Mar 22. PMID:

29673654

Impact Factor: 8.578

Life on the driveline: Molecular detection and fluorescence in situ hybridization-based visualization of microbial species in patients with left ventricular assist devices.

Schoenraht F, Kikhney J, Kursawe L, Schoenraht K, Hajduczenia MM, Schulze J, Potapov E, Krabatsch T, **Kaufmann F**, Falk V, Moter A. *J Heart Lung Transplant.* 2018 Jan;37(1):163-166. doi: 10.1016/j.healun.2017.09.023. Epub 2017 Sep 30. PMID:

29056458

Impact Factor: 7.955

Late post-pump blood flow obstruction in a novel left ventricular assist device: The unusual case of a twisted outflow graft.

Grüger T, **Kaufmann F**, Dreyse S, Falk V, Krabatsch T, Potapov E. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jan;155(1):e33-e35. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.022. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28958598
Impact Factor: 4.880

Left Ventricular Assist Devices: Challenges Toward Sustaining Long-Term Patient Care. Schmid Daners M, **Kaufmann F**, Amacher R, Ochsner G, Wilhelm MJ, Ferrari A, Mazza E, Poulikakos D, Meboldt M, Falk V. *Ann Biomed Eng.* 2017 Aug;45(8):1836-1851. doi: 10.1007/s10439-017-1858-9. Epub 2017 May 31. PMID: 28567658
Impact Factor: 3.405

Rotary Blood Pumps as Long-Term Mechanical Circulatory Support: A Review of a 15-Year Berlin Experience. Hetzer R, **Kaufmann F**, Potapov E, Krabatsch T, Delmo Walter EM. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Spring;28(1):12-23. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.01.001. Epub 2016 Jan 12. PMID: 27568128
Impact Factor: 1.009

International coordinator survey results on the outpatient management of patients with the HeartWare[®] ventricular assist system. Schlöglhofer T, Robson D, Bancroft J, Sørensen G, **Kaufmann F**, Sweet L, Wrightson N. *Int J Artif Organs.* 2017 Jan 13;39(11):553-557. doi: 10.5301/ijao.5000538. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28058699
Impact Factor: 1.169

Emergency procedures for patients with a continuous flow left ventricular assist device. Vierecke J, Schweiger M, Feldman D, Potapov E, **Kaufmann F**, Germinario L, Hetzer R, Falk V, Krabatsch T. *Emerg Med J.* 2016
Impact Factor: 1.861

Reply: Is 3D Echo With Ramp Test Indicated in Detecting Blood Flow Obstructions in HeartWare LVAD?

Scandroglio AM, **Kaufmann F**, Pieri M, Kretzschmar A, Müller M, Pergantis P, Dreysse S, Falk V, Krabatsch T, Potapov EV. J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 8;68(19):2127-2128. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.777. PMID: 27810058

Impact Factor: 19.896

Surgical Treatment of Mediastinitis with Omentoplasty in Ventricular Assist Device Patients: Report of Referral Center Experience.

Pieri M, Müller M, Scandroglio AM, Pergantis P, Kretzschmar A, **Kaufmann F**, Falk V, Krabatsch T, Arlt G, Potapov E, Kukucka M. ASAIO J. 2016 Nov/Dec;62(6):666-670. doi: 10.1097/MAT.0000000000000418. PMID: 27465093

Impact Factor: 2.190

Surgical management of driveline infections in patients with left ventricular assist devices.

Pieri M, Scandroglio AM, Müller M, Pergantis P, Kretzschmar A, **Kaufmann F**, Falk V, Krabatsch T, Arlt G, Potapov E, Kukucka M. J Card Surg. 2016 Dec;31(12):765-771. doi: 10.1111/jocs.12860. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27766677

Impact Factor: 0.518

Diagnosis and Treatment Algorithm for Blood Flow Obstructions in Patients With Left Ventricular Assist Device.

Scandroglio AM, **Kaufmann F**, Pieri M, Kretzschmar A, Müller M, Pergantis P, Dreysse S, Falk V, Krabatsch T, Potapov EV. J Am Coll Cardiol. 2016 Jun 14;67(23):2758-2768. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.573. PMID: 27282897

Impact Factor: 19.896

Role of Survival Scores Before Left Ventricular Assist Device Implantation: The New CHRiSS Compared to the HeartMate II Score.

Scandroglio AM, Pieri M, Zangrillo A, **Kaufmann F**, Falk V, Potapov E, Krabatsch T. ASAIO J. 2016 Jul-Aug;62(4):438-41. doi: 10.1097/MAT.0000000000000376. PMID: 27014790

Impact Factor: 2.190

Using medical imaging for the detection of adverse events ("incidents") during the utilization of left ventricular assist devices in adult patients with advanced heart failure.

Kaufmann F, Krabatsch T. *Expert Rev Med Devices*. 2016 May;13(5):463-74. doi: 10.1586/17434440.2016.1166051. Epub 2016 Mar 27. PMID: 26972560

Impact Factor: 2.228

Paediatric mechanical circulatory support with Berlin Heart EXCOR: development and outcome of a 23-year experience.

Hetzer R, **Kaufmann F**, Delmo Walter EM. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug;50(2):203-10. doi: 10.1093/ejcts/ezw011. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26905181

Impact Factor: 3.759

A novel total artificial heart: search for haemocompatibility.

Stepanenko A, **Kaufmann F**. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1517-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60999-0. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26231460

Impact Factor: 47.831

Design changes in continuous-flow left ventricular assist devices and life-threatening pump malfunctions.

Soltani S, **Kaufmann F**, Vierecke J, Kretzschmar A, Hennig E, Stein J, Hetzer R, Krabatsch T, Potapov EV. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jun;47(6):984-9. doi: 10.1093/ejcts/ezu347. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25209626

Impact Factor: N.A.

Acoustic spectral analysis for determining pump thrombosis in rotary blood pumps.

Kaufmann F, Hörmandinger C, Stepanenko A, Kretzschmar A, Soltani S, Krabatsch T, Potapov E, Hetzer R. *ASAIO J*. 2014 Sep-Oct;60(5):502-7. doi: 10.1097/MAT.0000000000000097. PMID: 24814834

Impact Factor: 1.516

Thrombosis and cable damage in the HeartWare pump: clinical decisions and surgical technique.

Potapov EV, Stepanenko A, **Kaufmann F**, Henning E, Vierecke J, Lehmkuhl E, Hetzer R, Krabatsch T. ASAIO J. 2013 Jan-Feb;59(1):37-40. doi:

10.1097/MAT.0b013e31827c0d79. PMID: 23263342

Impact Factor: 1.385

Pump exchange for cable damage in patients supported with HeartMate II left ventricular assist device.

Potapov EV, **Kaufmann F**, Stepanenko A, Hening E, Vierecke J, Löw A, Lehmkuhl E, Dranishnikov N, Hetzer R, Krabatsch T. ASAIO J. 2012 Nov-Dec;58(6):578-82. doi:

10.1097/MAT.0b013e3182703718. PMID: 23103699

Impact Factor: 1.491

Retrospective hemolysis comparison between patients with centrifugal biventricular assist and left ventricular assist devices.

Stepanenko A, Krabatsch T, Hennig E, **Kaufmann F**, Jurmann B, Dranishnikov N, Lehmkuhl HB, Pasic M, Weng Y, Hetzer R, Potapov EV. ASAIO J. 2011 Sep-

Oct;57(5):382-7. doi: 10.1097/MAT.0b013e31822c4994. PMID: 21869615

Impact Factor: 1.394

Outcomes of elective versus emergent permanent mechanical circulatory support in the elderly: a single-center experience.

Stepanenko A, Potapov EV, Jurmann B, Lehmkuhl HB, Dandel M, Siniawski H, Drews T, Hennig E, **Kaufmann F**, Jurmann MJ, Weng Y, Pasic M, Hetzer R, Krabatsch T. J

Heart Lung Transplant. 2010 Jan;29(1):61-5. doi: 10.1016/j.healun.2009.10.008. PMID: 20123245

Impact Factor: N.A.

Influence of inflow cannula length in axial-flow pumps on neurologic adverse event rate: results from a multi-center analysis.

Schmid C, Jurmann M, Birnbaum D, Colombo T, Falk V, Feltrin G, Garatti A, Genoni M, Gerosa G, Göttel P, Gummert J, Halfmann R, Hammel D, Hennig E, **Kaufmann F**, Lanfranconi M, Meyns B, Mohr F, Müller J, Nikolov D, Rucinskaskas K, Scheld HH, Schmid FX, Schneider M, Sirvydis V, Tandler R, Vitali E, Vlasselaers D, Weyand M, Wilhelm M, Hetzer R. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Mar;27(3):253-60. doi:

10.1016/j.healun.2007.12.007. PMID: 18342745

Impact Factor: N.A.

Improvement in survival after mechanical circulatory support with pneumatic pulsatile ventricular assist devices in pediatric patients.

Hetzer R, Potapov EV, Stiller B, Weng Y, Hübler M, Lemmer J, Alexi-Meskishvili V, Redlin M, Merkle F, **Kaufmann F**, Hennig E. *Ann Thorac Surg*. 2006 Sep;82(3):917-24; discussion 924-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.03.065. PMID: 16928509

Impact Factor: N.A.

Mechanical cardiac support in the young with the Berlin Heart EXCOR pulsatile ventricular assist device: 15 years' experience.

Hetzer R, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Hübler M, Potapov E, Drews T, Hennig E, **Kaufmann F**, Stiller B. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2006:99-108. doi: 10.1053/j.pcsu.2006.02.012. PMID: 16638554

Impact Factor: N.A.

Outcome of patients with ventricular assist devices and acute renal failure requiring renal replacement therapy.

Kaltenmaier B, Pommer W, **Kaufmann F**, Hennig E, Molzahn M, Hetzer R. *ASAIO J*. 2000 May-Jun;46(3):330-3. doi: 10.1097/00002480-200005000-00017. PMID: 10826746

Impact Factor: N.A.

Radiologic anatomy of ventricular assist devices.

Knollmann FD, Loebe M, Weng Y, Spiegelsberger S, Halfmann R, **Kaufmann F**, Müller J, Hosten N, Hetzer R, Felix R. J Thorac Imaging. 1999 Oct;14(4):293-9. doi: 10.1097/00005382-199910000-00010. PMID: 10524811

Impact Factor: N.A.

The 'Berlin Heart' assist device

Drews T, Loebe M, Hennig E, **Kaufmann F**, Müller J, Hetzer R. Perfusion. 2000 Jul;15(4):387-96. doi: 10.1177/026765910001500417. PMID: 10926425

Impact Factor: N.A.

Improving the antithrombogenicity of artificial surfaces through heparin coating – Clinical experience with the pneumatic extracorporeal Berlin Heart Assist Device

Kaufmann F, Hennig E, Loebe M, Hetzer R. Cardiovascular Engineering Vol.1 No.1 P.40-44. December 1996

Impact Factor: N.A.

H. Danksagung

Das Promotionsprojekt:

„Biologisch-technische Interfaces von Herzunterstützungssystemen – Interaktion von Kanülierungselementen mit Myokard und Blut“

wurde maßgeblich durch die ersten Untersuchungen des Einwachsverhaltens der apikalen Kanülen von verschiedensten heute historischen linksventrikulären Herzunterstützungssystemen von meinem damaligen Vorgesetzten und Mentor Dr. Ewald Hennig inspiriert, der mich über 20 Jahre begleitet und gefördert hat.

Mein Dank geht an Prof. Dr. med. Evgenij Potapov, Leiter der Arbeitsgruppe „Mechanische Herzunterstützungssysteme“ am Deutschen Herzzentrum Berlin, der diese Arbeit betreut hat, bei einem Großteil der Patient:innen das VAD implantiert hat und mir insbesondere bei allen chirurgischen Fragestellungen hilfreich zur Seite stand. Besonders herausstellen möchte ich die langjährige und hervorragende Kooperation mit Herrn Anistan Sebastiampillai, Sektions- und Präparationsassistent am Institut für Pathologie der Charité, der die Entnahme der Herzen von verstorbenen Patient:innen mit VAD über mehrere Jahrzehnte hinweg durchgeführt hat. Die direkte und freundschaftliche Kommunikation mit ihm war extrem hilfreich, um mir vor Ort die Fotodokumentation zu ermöglichen.

Ich danke Prof. Dr. med. Christoph Knosalla, der die meisten Herztransplantationen durchgeführt hat und mit dafür gesorgt hat, dass ich die entnommenen Herzen mit daran angeschlossenem VAD untersuchen konnte, bevor sie routinemäßig zur weiteren Untersuchung in die Herzpathologie gingen.

Ich danke Frau Dr. Isabelle Just für ihre wertvollen Hinweise.

Mein Dank geht an das gesamte VAD-Team des Deutschen Herzzentrums Berlin.

Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Katharina.

Friedrich Kaufmann