

**Universität
Rostock**



Traditio et Innovatio

**Minimalinvasive Therapie der Mitralklappeninsuffizienz –
Entwicklung von Methoden zur Beurteilung innovativer
Implantatdesigns und Implantationsstrategien**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Robert Ott,

geb. am 23. Juni 1989

aus Rostock

Rostock im Jahr 2022

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Bert Buchholz

Erster Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz
Institut für ImplantatTechnologie und
Biomaterialien e.V.
An-Institut der Universität Rostock

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Alper Öner
Universitätsmedizin Rostock
Zentrum für Innere Medizin

Dritter Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Claus Harder
Universitätsmedizin Rostock
BIOTRONIK SE & Co. KG

Datum der Einreichung: 18. März 2022

Datum der Verteidigung: 08. November 2022

Inhalt

1	Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	1
2	Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung und Applikation von Clipimplantaten	5
2.1	Anatomie des Herzens	5
2.2	Funktionelle Anatomie des Mitralklappenapparates.....	7
2.2.1	Mitralklappenannulus.....	7
2.2.2	Mitralklappensegel und Kommissuren.....	9
2.2.3	Subvalvulärer Mitralklappenapparat	12
2.3	Physiologie des Mitralklappenapparates	16
2.4	Pathophysiologie der Mitralklappenitien.....	19
2.4.1	Mitralklappenstenose.....	19
2.4.2	Mitralklappeninsuffizienz.....	20
3	Therapieverfahren der Mitralklappeninsuffizienz – Stand der Technik und Entwicklungstrends	24
3.1	Überblick klinisch etablierter Therapieverfahren	24
3.2	Medikamentöse und chirurgische Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	24
3.3	Katheterinterventionelle Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	26
3.3.1	Cliptherapie-Systeme	27
3.3.2	MitraClip™-System.....	29
3.3.3	PASCAL™-System	36
3.4	Anforderungen an innovative Clipimplantate.....	38
4	Fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten – Entwicklung von <i>in vitro</i> Prüfmethode und Ableitung von Kennzahlen	40
4.1	<i>In vitro</i> Modell des Mitralklappenapparates	40
4.1.1	Anforderungen an <i>in vitro</i> Mitralklappenmodelle.....	41
4.1.2	Eigenschaften des eingesetzten <i>in vitro</i> Mitralklappenmodells.....	41
4.2	Auswahl des Testfluids für die fluidmechanischen <i>in vitro</i> Untersuchungen....	47
4.3	Messprinzip und Versuchsaufbau des fluidmechanischen Kreislaufmodells ...	48
4.4	Definition von Prüfparametern zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten.....	54
4.5	Kennzahlen zur experimentellen Bewertung von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien	56

4.6	Versuchsdurchführung zur fluidmechanischen <i>in vitro</i> Charakterisierung klinisch etablierter Clipimplantate	62
4.6.1	Definition und Einstellung einer hochgradig insuffizienten Implantationsumgebung	62
4.6.2	Experimenteller Implantations- und Explantationsprozess der Clipimplantate	64
4.7	Ergebnisse der fluidmechanischen <i>in vitro</i> Charakterisierung klinisch etablierter Clipimplantate	68
4.7.1	Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die geometrische Mitralklappenöffnungsfläche	68
4.7.2	Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die effektive diastolische Mitralklappenöffnungsfläche	72
4.7.3	Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf den transmuralen Differenzdruck	74
4.7.4	Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die Regurgitation	80
4.8	Fazit zur entwickelten <i>in vitro</i> Prüfmethode	84
5	Entwicklung eines <i>in silico</i> Simulationsmodells zur Charakterisierung der minimalinvasiven Cliptherapie	88
5.1	Überblick numerischer Modelle des Mitralklappenapparates	88
5.1.1	Strukturmechanische Modelle des Mitralklappenapparates	89
5.1.2	Strömungsmechanische Modelle des Mitralklappenapparates	92
5.1.3	Fluid-Struktur-Interaktionsmodelle des Mitralklappenapparates	93
5.2	Mathematische Grundlagen der numerischen Fluid-Struktur-Interaktion	94
5.2.1	Strömungsmechanische Simulationen mittels der <i>Smoothed Particle Hydrodynamics</i> Methode	95
5.2.2	Strukturmechanische Simulationen der virtuellen Cliptherapie	99
5.3	Aufbau des entwickelten Simulationsmodells	102
5.4	Entwicklung von Methoden zur Erzeugung von Geometriemodellen	103
5.4.1	Geometriemodell des <i>in vitro</i> Mitralklappenmodells	103
5.4.2	Geometriemodelle der Clipimplantate	106
5.5	Diskretisierung des numerischen Modells	108
5.5.1	Diskretisierung der fluidmechanischen Domain	108
5.5.2	Diskretisierung der strukturmechanischen Domain	108
5.5.3	Netzkonvergenzstudien	110
5.6	Entwicklung von Materialmodellen für das numerische Simulationsmodell	112
5.6.1	Materialmodell der fluidmechanischen Domain	112

5.6.2	Materialmodell der strukturmechanischen Domain	113
5.7	Virtuelle Implantation von Clipimplantaten.....	120
5.8	Randbedingungen des FSI-Simulationsmodells	121
5.9	Kontaktbedingungen des FSI-Simulationsmodells	123
5.10	Validierung des FSI-Simulationsmodells mit <i>in vitro</i> Daten	124
5.11	Kennzahlen zur Bewertung von Implantationsstrategien und Clipimplantat- designs mithilfe des entwickelten FSI-Simulationsmodells	127
5.11.1	Spannungen und Dehnungen in den Mitralklappensegeln	128
5.11.2	Koaptationsfläche der Mitralklappensegel	128
5.12	Ergebnisse der <i>in silico</i> Untersuchungen von Clipimplantatdesigns und Im- plantationsstrategien	129
5.12.1	Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die Koaptationsflächen	129
5.12.2	Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die maximale geometrische MK-Öffnungsfläche.....	131
5.12.3	Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die Regurgitationsfraktion	133
5.12.4	Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf mechanische Spannungen und Dehnungen.....	134
5.13	Limitationen des entwickelten FSI-Simulationsmodells	138
5.14	Fazit zum entwickelten FSI-Simulationsmodell	139
6	Schlussfolgerungen für Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien zur minimalinvasiven Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	143
6.1	Einfluss des Clipimplantatdesigns auf den Mitralklappenapparat	143
6.2	Einfluss der Implantationsstrategie auf den Mitralklappenapparat.....	145
6.3	Schlussfolgerungen für Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien.....	147
7	Zusammenfassung und Ausblick	148
	Abkürzungs- und Symbolverzeichnis.....	I
	Literatur	VI
	Anhang.....	XL
	Danksagung.....	XLVI
	Wissenschaftlicher Lebenslauf	XLVII
	Thesen zur Dissertation	XLVIII

1 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind die häufigste Todesursache weltweit [1]. Mit einer Prävalenz von 2,5% in der Gesamtbevölkerung und von mehr als 6,4% in der Altersgruppe der über 65-Jährigen, stellen Erkrankungen der Herzklappen global eine erhebliche Belastung für die Gesundheitssysteme dar [2, 3]. Insbesondere in einem Land wie Deutschland, in welchem im Zuge des demografischen Wandels die Bevölkerungsgruppe der über 65-Jährigen allein im Zeitraum von 2021 bis 2030 um ca. 16% steigen wird, ist eine Zunahme der Fallzahlen von Herzklappenerkrankungen zu erwarten [4, 5].

Unter den Herzklappenerkrankungen weist die Mitralklappeninsuffizienz (MK-Insuffizienz) die höchste Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf und ist darüber hinaus die zweithäufigste Indikation für Herzklappenoperationen bzw. Katheterinterventionen [3, 6–10]. Dieses Herzklappenvitium ist die Ursache für die pathologische Schließunfähigkeit des Mitralklappenapparates (MK-Apparates), in dessen Folge oxygeniertes Blut während der Systole vom linken Ventrikel (LV) retrograd in das linke Atrium (LA) strömt.

Hinsichtlich der wirkenden Pathomechanismen wird zwischen einer primären und einer sekundären MK-Insuffizienz unterschieden. Während sich die primäre MK-Insuffizienz durch pathologische Alterationen der anatomischen Kompartimente des MK-Apparates manifestiert, führen bei der sekundären MK-Insuffizienz pathologische Veränderungen der LV-Geometrie zur funktionellen Beeinträchtigung des MK-Apparates [9]. Je nach Schweregrad führt dies zur Reduktion der systemischen Herzleistung und konsekutiv zu einer chronisch-progredienten Druck- und Volumenüberbelastung von LA und LV [11, 12].

Als Standardtherapie der primären MK-Insuffizienz empfehlen sowohl die europäischen als auch die US-amerikanischen Leitlinien den Einsatz chirurgischer MK-Rekonstruktionsverfahren [12–19]. Trotz ausgezeichneter klinischer Resultate werden in der klinischen Praxis nur ca. 50% der Patientinnen und Patienten, bei denen eine hochgradige primäre MK-Insuffizienz diagnostiziert wird, konventionell-chirurgisch therapiert [20]. Im übrigen Patientenkollektiv ist diese Therapieoption aufgrund hoher Operationsrisiken, z. B. aufgrund von Komorbiditäten und hohem Alter, kontraindiziert [9, 20, 21].

In der letzten Dekade konnte dieses Versorgungsdefizit durch die Entwicklung und Inverkehrbringung katheterinterventioneller Verfahren reduziert und das Therapiespektrum entsprechend erweitert werden. Aktuell haben sechs katheterinterventionelle Systeme eine Zulassung für den europäischen Markt. Auf dem US-amerikanischen Markt ist mit dem MitraClip™-System (Abbott, Santa Clara, USA) bisher allerdings nur ein System zugelassen [9]. Mit weltweit mehr als 100 000 durchgeführten Implantationsprozeduren ist das MitraClip™-

System gleichzeitig das am häufigsten in der klinischen Praxis eingesetzte katheterinterventionelle Verfahren für die MK-Reparatur [22, 23].

Dieses Verfahren basiert, in Analogie zur chirurgischen Prozedur nach Alfieri et al., auf der erzwungenen Koaptation des anterioren und posterioren MK-Segels am Ort der diagnostizierten MK-Insuffizienz [24, 25]. Im Gegensatz zur chirurgischen Prozedur wird diese Koaptation durch die katheterbasierte Implantation eines oder mehrerer sogenannter Clipimplantate erzielt, welche an den freien Rändern der MK-Segel positioniert werden. In der Literatur wird dieses Verfahren daher als Transkatheter Edge-to-Edge Reparaturverfahren bzw. als Cliptherapie bezeichnet [10, 12, 24–26].

Von den weltweit zur Verfügung stehenden katheterinterventionellen Implantatsystemen zur Therapie der MK-Insuffizienz hat bislang nur das Cliptherapie-Verfahren Eingang in die europäischen und US-amerikanischen Leitlinien gefunden [9, 13–15]. Dort werden diese Verfahren unter Berücksichtigung patientenindividueller anatomischer und hämodynamischer Faktoren übereinstimmend als valide Therapieoption bei einer schwergradigen, primären MK-Insuffizienz mit gleichzeitig hohem Operationsrisiko aufgeführt [9, 13–15, 27, 28].

Bei der Therapie der sekundären MK-Insuffizienz ist die Indikationsstellung bislang aufgrund unzureichender klinischer Evidenz weniger eindeutig. Sowohl die europäischen Leitlinien als auch die US-amerikanischen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Clipimplantaten bislang nur in Fällen, in denen die leitliniengerechte medikamentöse Therapie nicht zur adäquaten Senkung der klinischen Symptomatik führt und gleichzeitig die anatomischen und hämodynamischen Voraussetzungen für die Implantation von Clipimplantaten erfüllt sind [13–15, 29–35].

Auch wenn bislang nur wenige multizentrische Studien durchgeführt worden sind, besteht in der Literatur Konsens darüber, dass die Cliptherapie-Verfahren geringe prozedurale Mortalitätsrisiken und hohe prozedurale Erfolgsraten aufweisen. In ausgewählten Patientenkohorten konnte mit dieser Therapieform darüber hinaus sowohl bei der primären als auch der sekundären MK-Insuffizienz eine signifikante Reduktion der klinischen Symptomatik, bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität, erzielt werden. [9, 13–15, 27, 29, 30, 36–43]

Zusätzlicher Forschungsbedarf besteht allerdings sowohl im Bereich der präinterventionellen Planung als auch bei der Evaluierung des Therapieerfolges in Abhängigkeit von der Zeit. Aktuelle Verfahren zur Operationsplanung basieren im Wesentlichen auf der Beurteilung des Schweregrades und der Lokalisation der MK-Insuffizienz. Methoden und Kennzahlen zur prospektiven Beurteilung des Einflusses unterschiedlicher Clipimplantatdesigns, der Anzahl der implantierten Clipimplantate und deren Positionierung sind aber bislang nicht verfügbar.

Aus ingenieurwissenschaftlicher Perspektive sind neben den klinischen Aspekten insbesondere die regulatorischen und normativen Anforderungen von entscheidender Bedeutung für die Inverkehrbringung und Inbetriebnahme von Clipimplantatsystemen. Mit dem Inkrafttreten der Europäischen Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745 (engl. MDR: Medical Device Regulation) im Mai 2021 sind die Anforderungen z. B. hinsichtlich der Konformitätsbewertung und der Nachverfolgbarkeit von Implantaten im Allgemeinen gestiegen. Die produktspezifischen Anforderungen an Herzklappenreparaturimplantate wurden in der ISO 5910:2018 definiert [44–46].

In dieser Norm werden unter Berücksichtigung pathophysiologischer Charakteristika u. a. Prüfbedingungen, -parameter, sowie grundlegende Anforderungen an die Implantationsumgebung und die Messtechnik definiert. Vor dem Hintergrund der Heterogenität der existierenden Therapieansätze und den interindividuell variierenden Patientenanatomien sind die Prüfmethode nicht exakt spezifiziert, sondern definieren Rahmenbedingungen, innerhalb derer spezifische Prüfmethode für einzelne Implantate entwickelt werden können.

Um die klinischen und normativen Herausforderungen implantatbasierter Cliptherapie-Verfahren zu adressieren, sind im Rahmen dieser Arbeit sowohl *in vitro* Prüfmethode, als auch *in silico* Methoden zur struktur- und strömungsmechanischen Simulation des Einflusses von Clipimplantaten auf den MK-Apparat entwickelt worden. Die durch die konzeptionelle Verknüpfung der *in vitro* und *in silico* Methoden entstehenden Erkenntnisse, sollen in Form von objektiven Kennzahlen einen Mehrwert für die klinische Praxis generieren und gleichzeitig den aktuellen Stand der Technik bei der zulassungsrelevanten, hydrodynamischen Prüfung von Clipimplantaten erweitern. Basierend auf den normativen Vorgaben soll die *in vitro* Prüfmethode folgende Anforderungen erfüllen:

- Hydrodynamische Untersuchung von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien unter Berücksichtigung pathophysiologischer Druck- und Volumenstrombedingungen;
- Messung klinisch relevanter Prüfparameter, wie der MK-Öffnungsfläche, dem trans-mitralen Volumenstrom sowie den atrialen und ventrikulären Drücken in Abhängigkeit von der Zeit, die eine objektive und auf Kennzahlen basierende Charakterisierung des Therapieerfolges ermöglichen;
- Verwendung eines sinnvoll abstrahierten *in vitro* MK-Modells, welches wesentliche anatomische Kompartimente des MK-Apparates (MK-Segel, MK-Anulus und subvalvulärer Apparat) abbildet und anatomisch relevante Abmessungen aufweist;
- Konstruktive Realisation einer Funktionsumgebung, welche die reproduzierbare Generation von MK-Insuffizienzen mit variierenden Schweregraden ermöglicht.

Bereits seit den 1990er-Jahren werden struktur- und strömungsmechanische Simulationen zur Untersuchung biomechanischer Zusammenhänge in physiologischen und pathophysiologischen MK-Apparatgeometrien eingesetzt [47–76]. In zunehmend elaborierten numerischen Modellen wurden unter Verwendung unterschiedlicher Simulationsstrategien, insbesondere in den letzten 10 Jahren, auch MK-Reparaturverfahren wie die Cliptherapie [62, 77–83], der Sehnenfadenersatz [48, 53, 84–88] und die Anuloplastieverfahren thematisiert [52, 89–91].

In der vorliegenden Arbeit wurde, nach Kenntnisstand des Verfassers, erstmals eine numerische Methode zur vollständig gekoppelten Fluid-Struktur-Interaktionssimulation (FSI-Simulation) mit unterschiedlichen, realistischen Clipimplantatgeometrien und unter Berücksichtigung der Implantation von einem bzw. mehreren Clipimplantaten entwickelt. Das numerische FSI-Modell soll folgende Anforderungen erfüllen:

- Implementierung von Geometriemodellen des MK-Apparates und kommerzieller Clipimplantate auf Basis computertomografischer Daten;
- Implementierung *in vitro* ermittelter, pathophysiologischer Randbedingungen;
- Berücksichtigung wesentlicher Schritte des klinischen Implantationsprozesses im Rahmen einer virtuellen Clipimplantation;
- Experimentelle Validierung des numerischen Modells anhand von *in vitro* Daten;
- Ableitung von Kennzahlen zur Quantifizierung des struktur- und strömungsmechanischen Einflusses variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien während zweier vollständiger Herzzyklen.

Die Leistungsfähigkeit der entwickelten experimentellen und numerischen Methoden sowie die Übertragbarkeit der Simulationsergebnisse in die klinische Praxis werden durch Benchmark-Untersuchungen von vier kommerziellen Clipimplantaten demonstriert. Zu diesem Zweck werden der MitraClip™ NT, MitraClip™ NTW, MitraClip™ XTR und der MitraClip™ XTW jeweils isoliert und in klinisch relevanten Kombinationen sowohl *in vitro* als auch *in silico* systematisch charakterisiert. Unter der Prämisse, die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten zu verbessern, werden darauf aufbauend Schlussfolgerungen für innovative Implantationsstrategien und die Auslegung von Clipimplantatdesigns abgeleitet.

2 Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung und Applikation von Clipimplantaten

Die Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung innovativer Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien setzt ein grundlegendes Verständnis der funktionellen Anatomie sowie der biomechanischen und hämodynamischen Zusammenhänge im humanen Herzen voraus. Um optimale Therapiestrategien entwickeln zu können, müssen darüber hinaus die Mechanismen pathophysiologischer Veränderungen des MK-Apparats bekannt sein. In diesem Kapitel werden dementsprechend ausgehend von der Anatomie des Herzens (Kap. 2.1) die funktionelle Anatomie des MK-Apparates (Kap. 2.2) vorgestellt und anschließend für die Therapie der MK-Insuffizienz relevante pathophysiologische Aspekte abgeleitet (Kap. 2.3).

2.1 Anatomie des Herzens

Im kardiovaskulären System des Menschen ist das Herz für die Zirkulation des Blutes im Blutgefäßsystem zuständig und gewährleistet damit die adäquate Versorgung aller Organe mit Atemgasen und Nährstoffen. Es befindet sich im unteren Mediastinum, zwischen dem linken und dem rechten Lungenflügel und posterior des Sternums. Funktionell kann das in Abb. 1 dargestellte Herz als eine Reihenschaltung zweier separater, mechanischer Pumpen verstanden werden, die in einem Organ vereinigt sind.

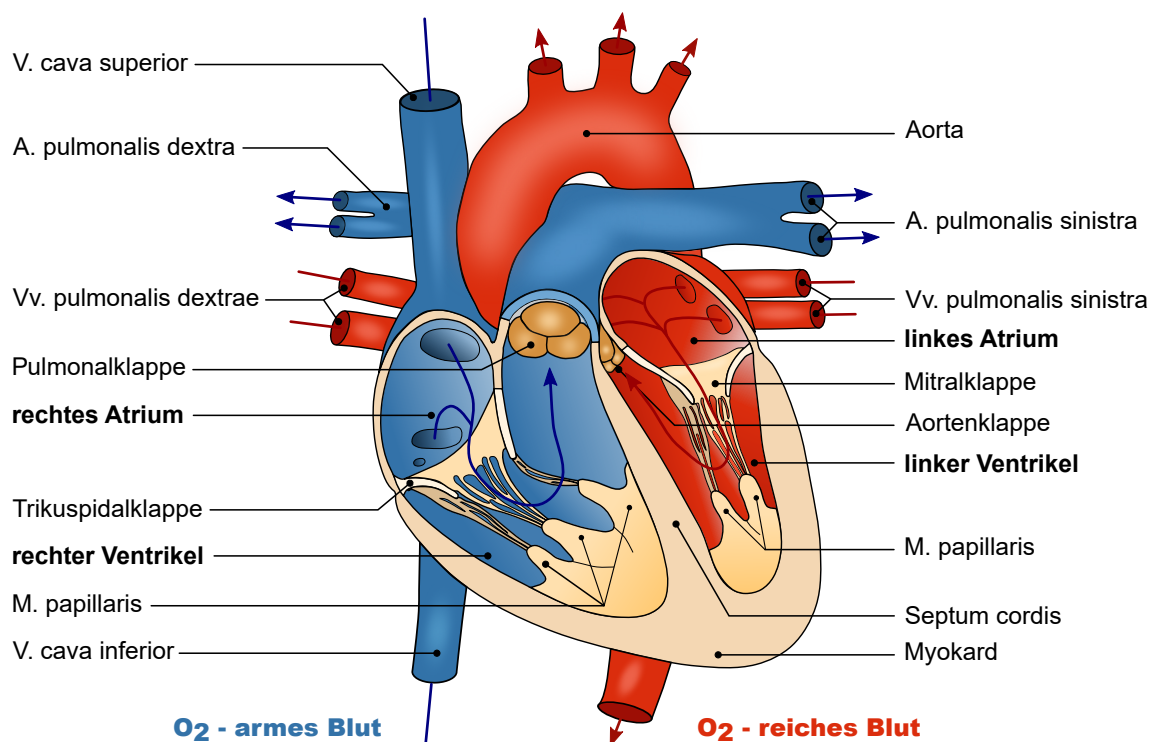


Abb. 1: Sagittaler Schnitt durch das menschliche Herz; dargestellt sind die vier Binnenräume, die vier Herzklappen sowie wesentliche arterielle und venöse Gefäße. Die Pfeile visualisieren die Strömungsrichtung des Blutes im Herzen; eigene Darstellung modifiziert nach [92].

Die anatomische Separation beider Herzhälften erfolgt durch das vom Apex vertikal in Richtung des Herzskelettes verlaufende Herzseptum (*Septum cordis*). Jede Herzhälfte wird darüber hinaus in ein Atrium (*Atrium cordis sinistrum* bzw. *dextrum*) und einen inferior dazu gelegenen Ventrikel (*ventriculus cordis sinister* bzw. *dexter*) unterteilt. Die rechte Herzhälfte übernimmt die Funktion der Aufnahme des desoxygenierten, venösen Blutes und pumpt dieses im körperlichen Ruhezustand mit einem Druck von ca. 20/7 mmHg (systolisch/diastolisch) in die Pulmonalarterie. Im Gegensatz dazu strömt das oxygenierte Blut aus den Lungen in die linke Herzhälfte und wird von dort in körperlichem Ruhezustand mit einem Druck von 120/80 mmHg (systolisch/diastolisch) gerichtet in die Peripherie gepumpt [93].

Die Unidirektionalität des Blutstromes im Herzen wird durch vier Herzklappen reguliert, welche als Rückschlagventile fungieren. Sowohl die Taschenklappen als auch die anatomisch deutlich komplexeren Atrioventrikularklappen befinden sich in einer Ebene, der sogenannten Ventilebene (vgl. Abb. 2). Die beiden Taschenklappen, die Aortenklappe (*Valva aortae*) in der linken und die Pulmonalklappe (*Valva trunci pulmonalis*) in der rechten Herzhälfte verhindern den diastolischen Rückfluss des Blutes aus den Arterien in die Ventrikel. In Analogie dazu verhindern die beiden Atrioventrikularklappen, die Trikuspidalklappe (*Valva atrioventricularis dextra*) in der rechten und die Mitralklappe (*Valva atrioventricularis sinistra*) in der linken Herzhälfte, den systolischen Rückstrom des Blutes von den Ventrikeln in die Atrien [94, 95].

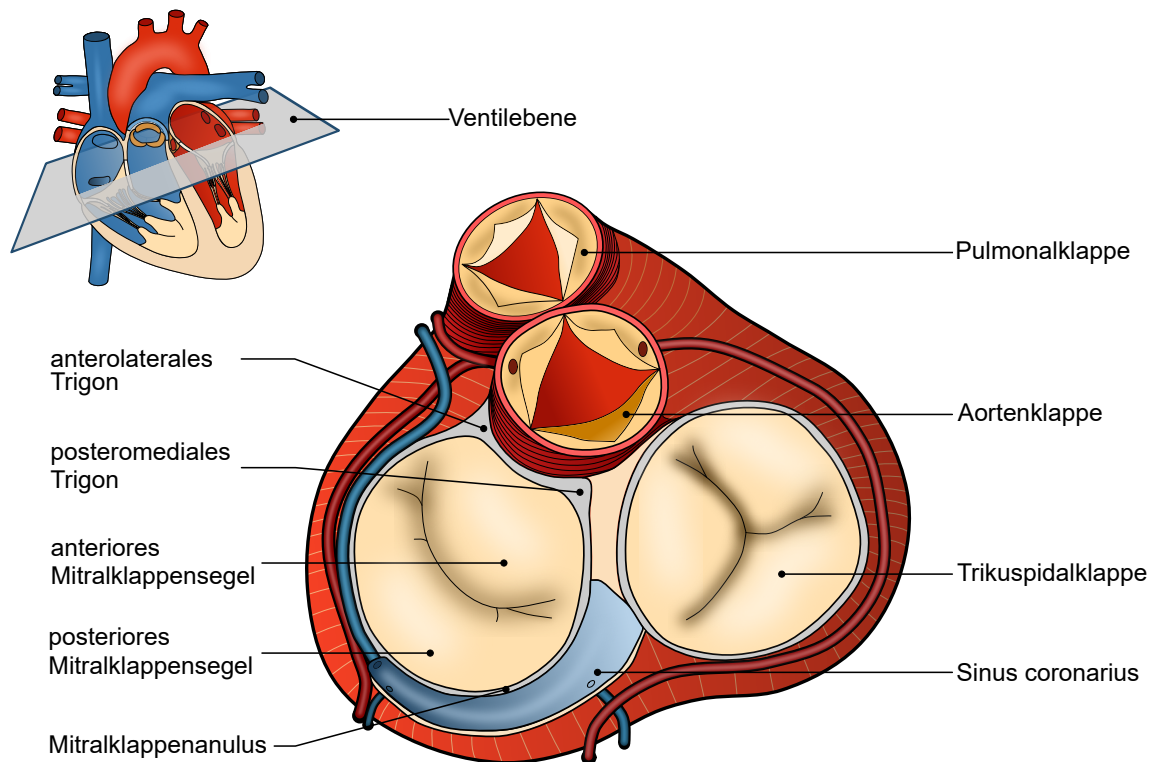


Abb. 2: Übersichtsdarstellung und apikale Draufsicht auf die Ventilebene des Herzens während der LV-Systole; eigene Darstellung nach Ideen von [92, 96, 97].

2.2 Funktionelle Anatomie des Mitralklappenapparates

Der MK-Apparat ist die funktionelle Einheit des Herzens, welche den unidirektionalen Fluss von oxygeniertem Blut zwischen dem linken Atrium (LA) und dem linken Ventrikel (LV) gewährleistet. Die Funktionsfähigkeit des MK-Apparates basiert auf der Integrität sowie der zeitlich und räumlich koordinierten Interaktion seiner strukturell voneinander abhängigen sechs Komponenten: den MK-Segeln, dem MK-Anulus, den Sehnenfäden (SF), den Papillarmuskeln (PM) sowie der LV-Wand und dem LA (siehe Abb. 3) [10, 98–101]. In den nachfolgenden Abschnitten werden neben den anatomischen Strukturen auch die für die *in vitro* und *in silico* Modellbildung des MK-Apparates notwendigen biomechanischen Grundlagen dargestellt.

2.2.1 Mitralklappenanulus

Der MK-Anulus umgibt das atrioventrikuläre Ostium (*Ostium atrioventriculare*) und stellt die anatomische Grenze zwischen dem LA und dem LV dar (vgl. Abb. 3). Obwohl die Bezeichnung als Anulus eine ebene, kontinuierliche Ringstruktur suggeriert, handelt es sich bei dem MK-Anulus um eine komplexe dreidimensionale und diskontinuierliche Struktur, die aus Binde-, Muskel- und Fettgewebe besteht [102].

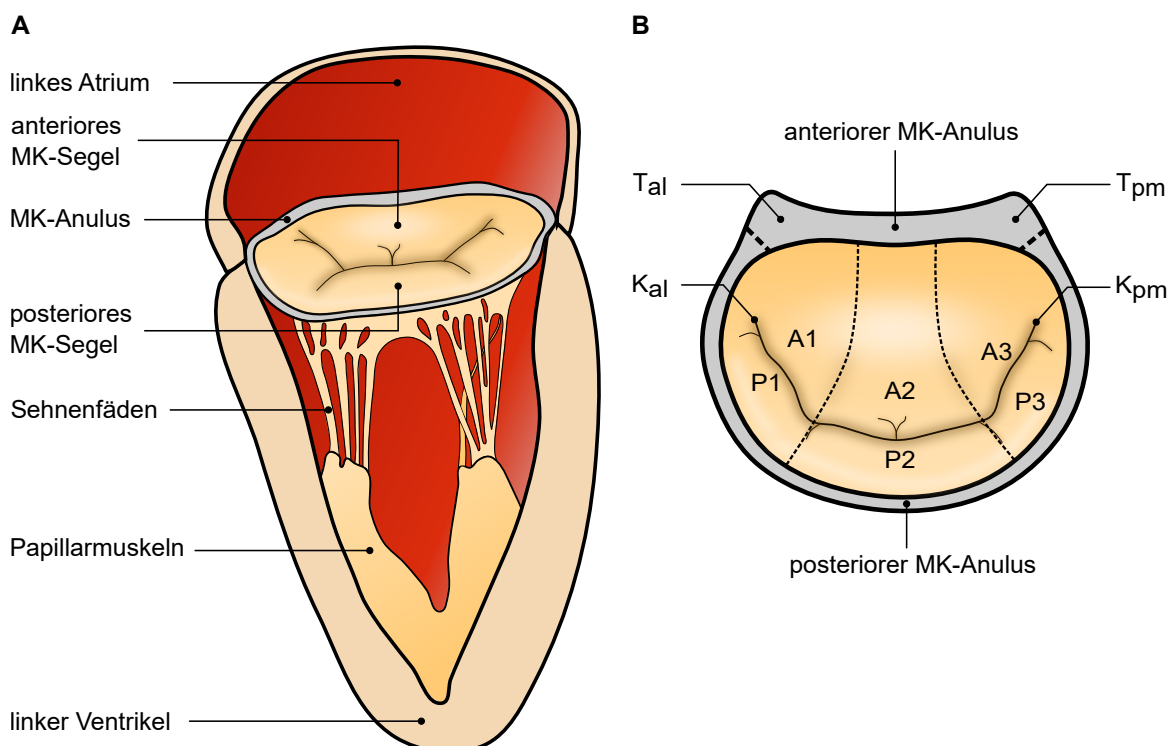


Abb. 3: Schnittansichten des linken Herzens: A: Apiko-basale Schnittansicht **B:** Atriale Projektionsansicht des MK-Apparates mit anterolateralem und posteromedialen Trigon ($T_{al/pm}$), anterolateraler und posteromedialer Kommissur ($K_{al/pm}$), sowie anterioren (A1–A3) und posterioren MK-Segelsegmenten (P1–P3); eigene Darstellung nach Ideen von [103, 104].

Diese wird in der Literatur entsprechend der Erstbeschreibung von Levine et al. als sattelartige-Konfiguration bezeichnet [105–109]. Die wichtigsten Punkte zur Beschreibung dieser Konfiguration sind das anteriore und posteriore Sattelhorn als kranialste Punkte sowie das anterolaterale und posteromediale Trigon (*Trigonum fibrosum sinistrum* bzw. *dextrum*) als kaudalste Punkte des MK-Anulus (siehe Abb. 4) [103, 106, 110, 111]. Unter morphologischen Gesichtspunkten wird der MK-Anulus in ein anteriores und ein posteriores Segment unterteilt, welche jeweils in den Trigonon ineinander übergehen [105–108].

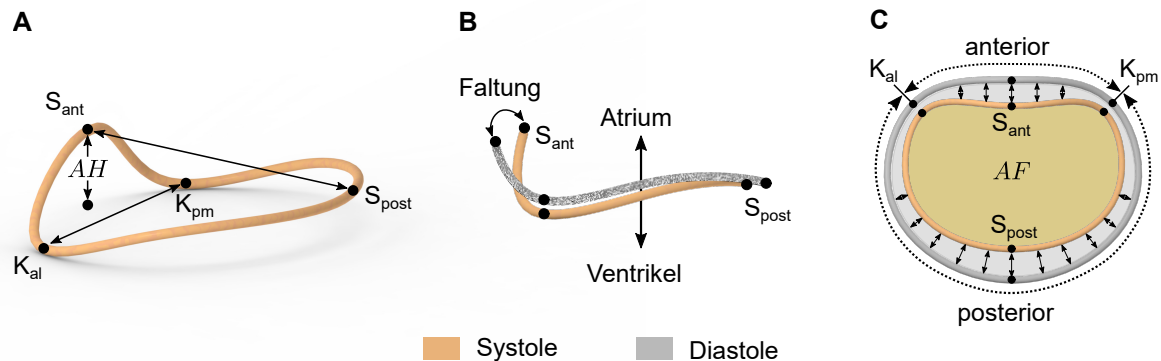


Abb. 4: Geometrieänderungen und Translation des MK-Anulus während des physiologischen Herzzyklus; A: Systolische Geometrie des MK-Anulus mit dem anterioren und posterioren Sattelhorn ($S_{ant/post}$) sowie der MK-Anulushöhe (AH) relativ zur Ebene der anterolateralen und posteromedialen Kommissur ($K_{al/pm}$). **B:** Faltung des MK-Anulus um die kommissurale Achse ($K_{al}-K_{pm}$) und Translation in apiko-basaler Richtung. **C:** Sphinkterische Kontraktion und Dilatation der MK-Anulusfläche (AF); eigene Darstellung nach Ideen von [112–115].

Unter funktionellen Gesichtspunkten ist das anteriore Segment des MK-Anulus die Fortsetzung des aortomitralen Überganges und umfasst im gesunden Herzen mit einer durchschnittlichen Länge von 30 mm bis 35 mm ca. $\frac{1}{3}$ des gesamten Umfanges des atrioventrikulären Ostiums (vgl. Abb. 2) [116–118]. Die übrigen ca. $\frac{2}{3}$ des Umfanges sind durch das von der linken Ventrikelwand begrenzte posteriore Segment eingefasst. Aufgrund der, im Vergleich zum anterioren Segment, geringeren mechanischen Steifigkeit und der unmittelbaren Nähe zur kontraktiven Ventrikelwand, ist das posteriore MK-Anulussegment deutlich mobiler als das anteriore MK-Anulussegment [107, 110, 119].

Während des Herzzyklus führen die Kontraktion des LA und des LV, sowie die Änderung der transversalulären Druckverhältnisse zur dreidimensionalen Konformitätsänderung des MK-Anulus [120, 121]. Dies hat zur Folge, dass sich das enddiastolische Maximum der MK-Anulusfläche um durchschnittlich 20–34 % vom Minimum in der Peak-Systole unterscheidet [102, 109, 118, 122–125] (vgl. Tab. 1 und Abb. 4). Wie in Abb. 4 dargestellt, liegen der zyklischen Änderung der MK-Anulusfläche drei parallel verlaufende Mechanismen zugrunde: I) Faltung des MK-Anulus entlang einer virtuellen Linie zwischen der anterolateralen und der posteromedialen Kommissur, II) sphinkterische Kontraktion und Dilatation und III) Trans-

lationsbewegung entlang der apiko-basalen Strecke. In der Folge kommt es während der LV-Systole zur Reduktion des Abstandes des anterioren und posterioren Sattelhornes sowie zur Vergrößerung der MK-Anulushöhe (vgl. Tab. 1) [125]. In experimentellen und numerischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine sattelförmigen Konfiguration des MK-Anulus zur biomechanisch relevanten Spannungs- und Dehnungsreduktion in den MK-Segeln führt [102, 126, 127]. Die Berücksichtigung clipimplantatinduzierter Veränderungen der MK-Anulusgeometrie ist dementsprechend bei der Bewertung von Implantatdesigns und Implantationsstrategien obligat.

Tab. 1: Mittelwerte der projizierten Fläche, des Umfanges und der Höhe des MK-Anulus während der LV-Diastole und LV-Systole in normalen humanen Herzen (vgl. Abb. 4).

	2D-Fläche in mm ²	Umfang in mm	Höhe in mm
Diastole	700–1100	93–116	5,5–8,0
Systole	500–900	80–107	7,6–8,3
Quellen	[107–109, 113, 114, 123, 128–132]	[108, 109, 132]	[114, 129, 132, 133]

Die vorgestellten Literaturdaten basieren auf folgenden Untersuchungsmethoden: Autopsie, 2D- und 3D-Echokardiografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie.

2.2.2 Mitralklappensegel und Kommissuren

Die MK-Segel sind eine kontinuierliche Struktur, deren Öffnungs- und Schließverhalten den Volumenstrom des Blutes durch das atrioventrikuläre Ostium reguliert [134]. Sie sind am basalen Ende scharnierartig im MK-Anulus verankert und verlaufen von dort in apikaler Richtung in das Lumen des LV. Die formschlüssige Verbindung der MK-Segel mit dem LV, durch die auf der ventrikulären Oberfläche einlaufenden Sehnenfäden, gewährleistet die funktionell bedeutsame Limitation des Bewegungsumfanges der MK-Segel (siehe Abb. 3 und Abb. 5).

Trotz erheblicher interindividueller Unterschiede hinsichtlich der Anatomie der MK-Segel erfolgt in der klinischen Praxis typischerweise eine phänomenologische Einteilung in zwei asymmetrische MK-Segel. In Analogie zur Bezeichnung des MK-Anulus werden diese als anteriores bzw. posteriores MK-Segel (*Cuspis anterior* bzw. *posterior*) bezeichnet, die an der anterolateralen bzw. posteromedialen Kommissur ineinander übergehen (siehe Abb. 3) [99]. Bei den Kommissuren handelt es sich um keilförmige Einschnitte, welche unter technischen Gesichtspunkten als natürliche Kerben interpretiert werden können. Diese sind sowohl für eine suffiziente Koaptation der MK-Segel als auch für die vollständige MK-Öffnung von Bedeutung [103].

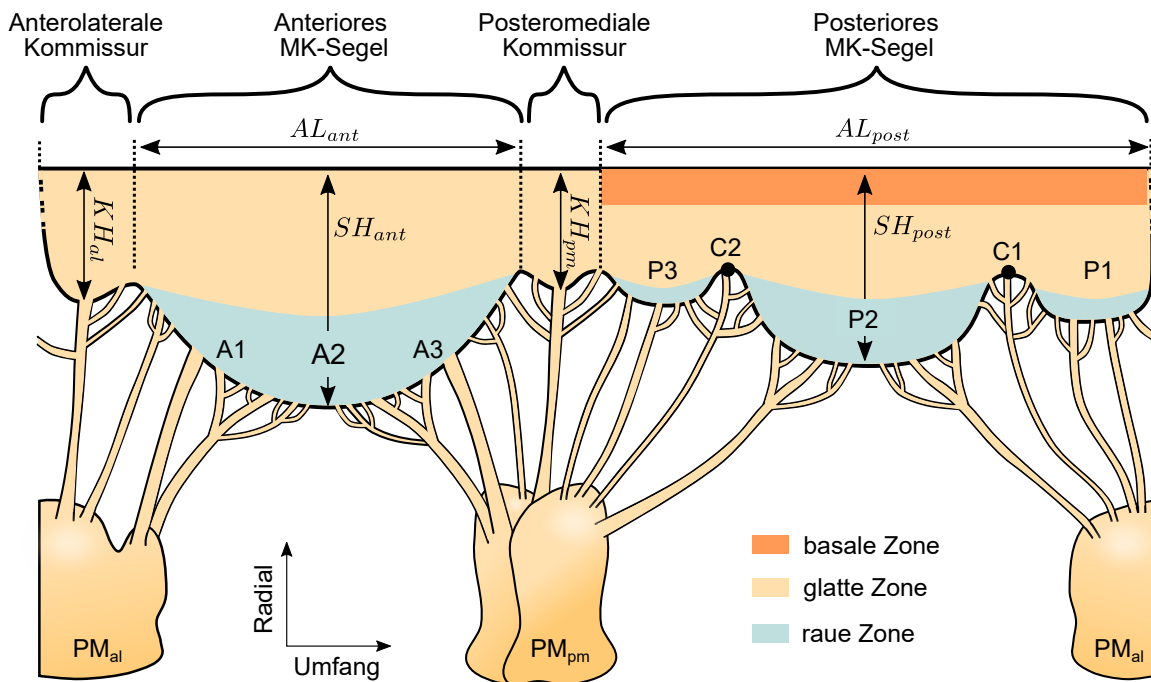


Abb. 5: Schematische Abwicklung des MK-Apparates; dargestellt sind die anterolateralen und posteromedialen Kommissuren, die Papillarmuskeln ($PM_{al/pm}$), die Segmente des anterioren (A1 – A3) und posterioren MK-Segels (P1 – P3) sowie die Clefts (C1, C2). Außerdem sind die Anuluslängen ($AL_{ant/post}$), die Segelhöhen ($SH_{ant/post}$) und die Höhen der Kommissuren ($KH_{al/pm}$) dargestellt; eigene Darstellung nach Ideen von [101, 103, 135, 136].

Das trapezoide anteriore MK-Segel grenzt mit seiner Basis unmittelbar an den aortomitralen Übergang und ist damit funktionell mit dem linksventrikulären Ausflusstrakt verbunden [103, 122, 137–139]. Wie in Abb. 5 und Tab. 2 dargestellt, weist das anteriore MK-Segel gesunder Menschen eine größere MK-Segelfläche (A_{ant}), eine größere MK-Segeldicke (SD_{ant}) und eine größere MK-Segelhöhe (SH_{ant}) als das posteriore MK-Segel auf.

Tab. 2: Mittelwerte der Segelflächen, der Segeldicken und der Segelhöhen des anterioren und posterioren Segels in normalen humanen Herzen; die Daten basieren auf folgenden Untersuchungsmethoden: Autopsie [116, 117, 140–144] und 3D-Echokardiografie [128]

	Segelfläche in mm^2	Segeldicke in mm	Segelhöhe mm	Koaptationshöhe in mm
anterior	400–700	0,7–2,4	18–24	8
posterior	200–650	0,8–1,8	11–14*	8
Quellen	[116, 117, 140, 141]	[128, 140, 142, 143]	[116, 117, 128, 140, 141, 144]	[144]

* Für das posteriore MK-Segel ist die Höhe des zentralen Segmentes (P2) angegeben.

Entsprechend der in der klinischen Praxis etablierten Nomenklatur nach Carpentier et al. werden die MK-Segel in sechs Segmente unterteilt (vgl. Abb. 3 und Abb. 5) [145, 146]. Am posterioren MK-Segel dienen zwei natürliche Einkerbungen (in der Literatur häufig als

Clefts bezeichnet) als Grenzstrukturen zur Unterscheidung des anterolateralen (P1), zentralen (P2) und posteromedialen Segmentes (P3) [103, 147]. Wie in Abb. 5 dargestellt, ist das P2-Segment sowohl hinsichtlich seiner Höhe als auch seiner Oberfläche deutlich größer als die Segmente P1 und P3. Analog zu den Kommissuren ermöglichen die beiden Kerben des posterioren MK-Siegels eine vollständige MK-Öffnung während der LV-Diastole. Im Gegensatz zum posterioren MK-Siegel verfügt das anteriore MK-Siegel über keine anatomischen Strukturen, die eine eindeutige Unterteilung in Segmente zulässt. Um trotzdem eine exakte Beschreibung des MK-Apparates zu ermöglichen, wird das anteriore MK-Siegel, wie in Abb. 3 und Abb. 5 dargestellt, analog zum posterioren MK-Siegel von lateral nach medial in die Segmente A1 bis A3 unterteilt.

Unter morphologischen Gesichtspunkten werden an den MK-Siegeln von basal nach apikal drei funktionelle Zonen unterschieden: I) die basale Zone, II) die transluzente glatte Zone und III) die deutlich dickere raue Zone mit dem freien Klappenrand, in welcher die Clipimplantate verankert werden (siehe Abb. 5) [122]. Während der linksventrikulären Systole erfolgt der MK-Schluss durch die Koaptation der rauen Zonen der atrialen Seite des anterioren und posterioren MK-Siegels. In der atrialen Projektionsansicht ist die resultierende bogenförmige, parallel zum posterioren MK-Anulus orientierte, Koaptationslinie zu erkennen, vgl. Abb. 2 [103]. Mit einer physiologischen Koaptationshöhe von durchschnittlich 5–9 mm weist der MK-Klappenapparat eine funktionelle Reserve für variierende physiologische Randbedingungen auf [103, 110, 144, 148].

Sowohl das anteriore als auch das posteriore MK-Siegel besitzen vier histologisch bedeutsame Schichten, die an den in Blutkontakt stehenden Oberflächen mit einschichtigem Endothel bedeckt sind [118, 149, 150]. Ausgehend von der atrialen MK-Seite werden die I) *Atrialis*, II) *Spongiosa*, III) *Fibrosa* und die IV) *Ventrikularis* unterschieden. Sowohl die *Atrialis* als auch die *Ventrikularis* bestehen zum überwiegenden Teil aus Kollagen- und Elastinfasern [150, 151]. Die zentral gelegene *Fibrosa* ist die dickste der vier Schichten [118, 149]. Diese wird durch eine dichte Struktur ausgerichteter Kollagenfasern gebildet und stellt die primär lasttragende Struktur der MK-Siegel dar [118, 135, 151–153]. Im Gegensatz dazu besteht die *Spongiosa* aus lockerem Bindegewebe, mit einem hohen Anteil hydrophiler Proteo- und Glykosaminoglykanen, welches insbesondere in der Koaptationszone als mechanisches Dämpfungselement fungiert [139, 151].

In der Vergangenheit haben unterschiedliche Arbeitsgruppen in *ex vivo*, *in vivo*, *in vitro* und inversen *in silico* Studien die anisotropen und nicht-linearen Werkstoffeigenschaften der MK-Siegel im Tiermodell und im Menschen zeigen können [58, 143, 154–159]. Trotz z. T. deutlicher Unterschiede der ermittelten mechanischen Kennwerte zeigen die Studien übereinstimmend, dass die charakteristische Ausrichtung und Verteilung insbesondere der

Kollagen- und Elastinfasern zur größeren Steifigkeit in Umfangsrichtung, als in der radialen Richtung führen (siehe Abb. 5 und Abb. 6) [143]. Darüber hinaus wird die deutlich dickere kollagenfaserreiche Fibrosa des anterioren MK-Segels als Ursache für die größere Steifigkeit des anterioren im Vergleich zum posterioren MK-Segel vermutet [47, 118, 139, 152]. In Abb. 6 sind schematische Spannungsverläufe und Tangentenmoduln von humanen MK-Segeln dargestellt, welche von Pham et al. im Rahmen von biaxialen Zugversuchen ermittelt worden sind [143].

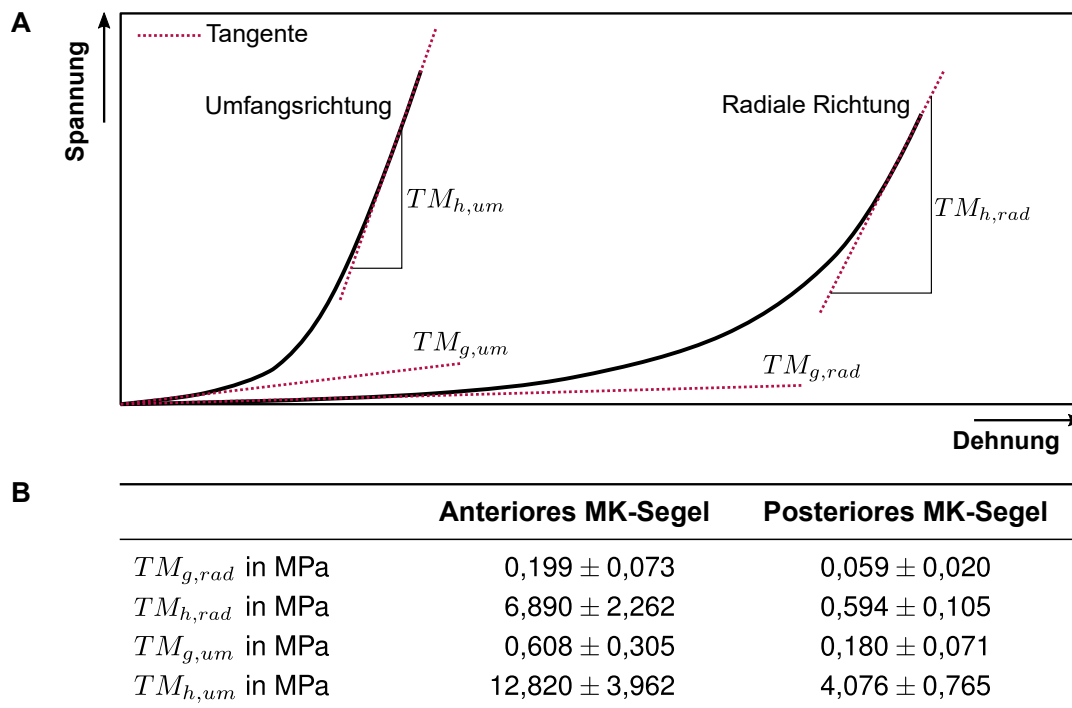


Abb. 6: Mechanische Eigenschaften humaner MK-Segel; A: Schematische Spannungs-Dehnungs-Verläufe in radialer Richtung und in Umfangsrichtung der MK-Segel. **B:** Tangentenmoduln im Bereich geringer (TM_g) und hoher Dehnungen (TM_h) nach [143].

2.2.3 Subvalvulärer Mitralklappenapparat

Die funktionelle Einheit aus Sehnenfäden (*Chordea tendineae*) und Papillarmuskeln (*Musculus papillaris*) wird als subvalvulärer MK-Apparat bezeichnet [160, 161]. Dieser gewährleistet die für die Funktionsfähigkeit des linken Herzens bedeutsame Übertragung von Zugkräften zwischen den MK-Segeln und der LV-Wand [162, 163]. Unter biomechanischen Gesichtspunkten kann dieser als ein Feder-Dämpfer-System abstrahiert werden. Dieses dient der elastischen Dämpfung von kurzfristig auftretenden Kraftspitzen, wie sie bei der Kontraktion des Myokardes während der Systole auftreten, und gewährleistet gleichzeitig eine Homogenisierung der Spannungsverteilung in den MK-Segeln [101, 163–165]. Darüber hinaus verhindert der subvalvuläre MK-Apparat das Prolabieren der MK-Segel während der LV-Systole und unterstützt die MK-Öffnung während der LV-Diastole [101, 103, 134].

Sehnenfäden

Die Sehnenfäden entspringen den PM, seltener auch direkt der Ventrikelwand, verlaufen von dort in atriale Richtung, verzweigen sich mehrfach und inserieren anschließend auf der ventrikulären Seite der MK-Segel. Durch die zyklische Kontraktion des Myokardes werden diese zugschwellend belastet und sind von entscheidender Bedeutung für die Verteilung der in den MK-Segeln auftretenden mechanischen Spannungen [101, 135, 147, 166]. In der Literatur existieren SF-Klassifikationen, welche die Funktion [101] sowie die Morphologie und/oder den Insertionsort in den MK-Segeln als Klassifikationskriterium verwenden [119, 135, 138, 147, 164, 167–175]. In Abhängigkeit ihrer jeweiligen Insertionsstellen werden im Rahmen dieser Arbeit primäre und sekundäre Sehnenfäden unterschieden (siehe Abb. 7 und Abb. 8).

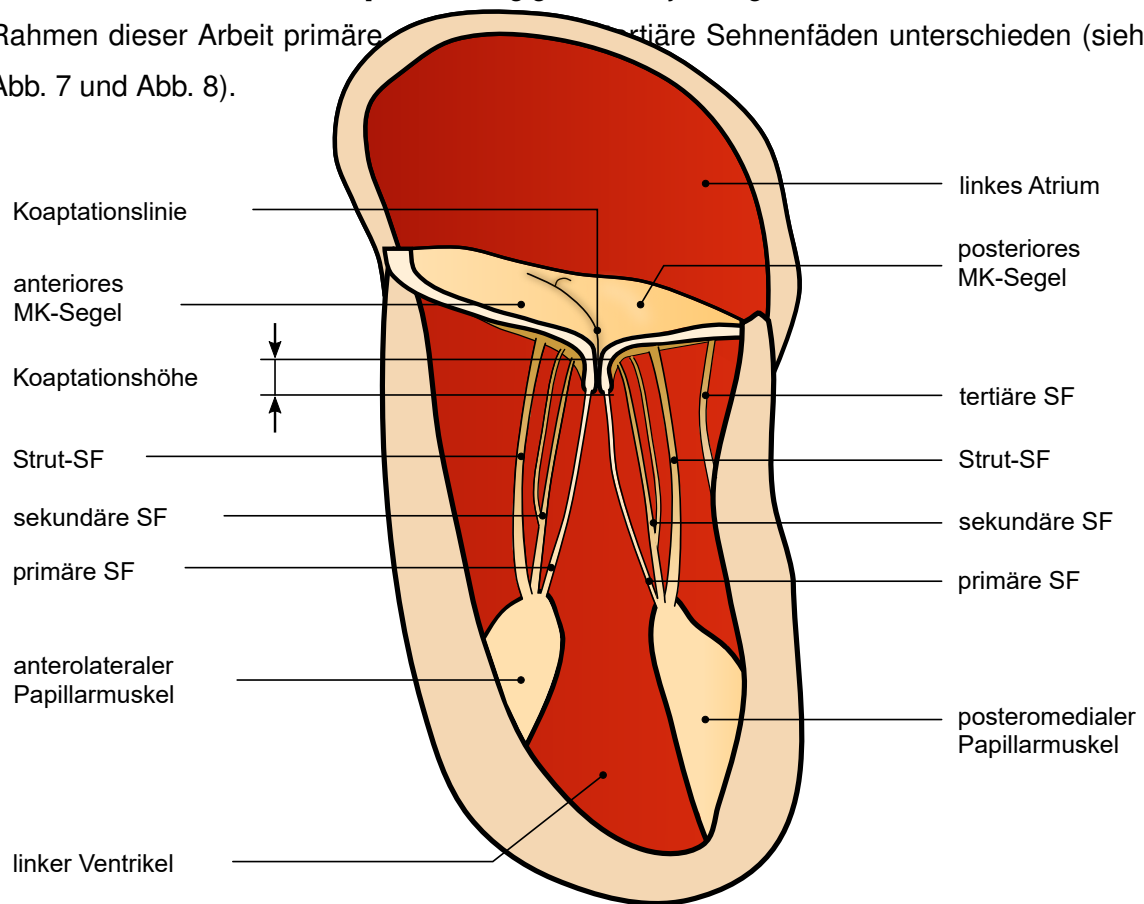


Abb. 7: Subvalvulärer MK-Apparat während der LV-Systole; dargestellt sind die MK-Segel, die Papillarmuskeln und die primären, sekundären (inklusive Strut-Sehnenfäden) und die tertiären Sehnenfäden (SF) [147]; eigene Darstellung nach Ideen von [27].

Die primären (marginalen) Sehnenfäden verzweigen sich ausgehend von den Papillarmuskelnköpfen fächerartig in Richtung der MK-Segel und inserieren dort sowohl im freien Klappenrand als auch in den Kommissuren (vgl. Abb. 5 und Abb. 7). In der SF-Klassifikation von Lam et al. werden mit den Kommissur- und Cleft-Sehnenfäden noch zwei Untergruppen der primären Sehnenfäden definiert [147]. Die primären Sehnenfäden dienen im Wesentli-

chen der Aufrechterhaltung der charakteristischen Formen der Kommissuren und Clefts und verhindern das Prolabieren des freien Klappenrandes während der LV-Systole.

Die Sehnenfäden der sekundären Ordnung gelten als die primär-lasttragenden Sehnenfäden (vgl. Abb. 8) [147, 174]. Sie entspringen den PM-Köpfen, verzweigen sich typischerweise in drei Äste und laufen in den rauhen Zonen auf der ventrikulären Seite beider MK-Segel ein (vgl. Abb. 5). Eine Untergruppe der sekundären Sehnenfäden sind die Strut-Sehnenfäden. Typischerweise existieren nur zwei dieser Sehnenfäden, die unmittelbar im Übergangsbereich der rauhen Zone zur glatten Zone des anterioren MK-Segels inserieren (vgl. Abb. 5) [147, 174]. Mit einem Durchmesser von 1,27 mm weisen sie den größten Durchmesser aller Sehnenfäden auf (siehe Abb. 8 B) [147].

Generell werden den sekundären Sehnenfäden zwei wesentliche Aufgaben zugeschrieben: Sie gewährleisten (I) die funktionelle Integrität der freien Klappenfläche sowohl während der MK-Öffnung als auch während des MK-Schlusses und insbesondere die Strut-Sehnenfäden sind für die (II) Aufrechterhaltung der Geometrie und Funktion des LV und des MK-Anulus verantwortlich [134, 147, 175, 176].

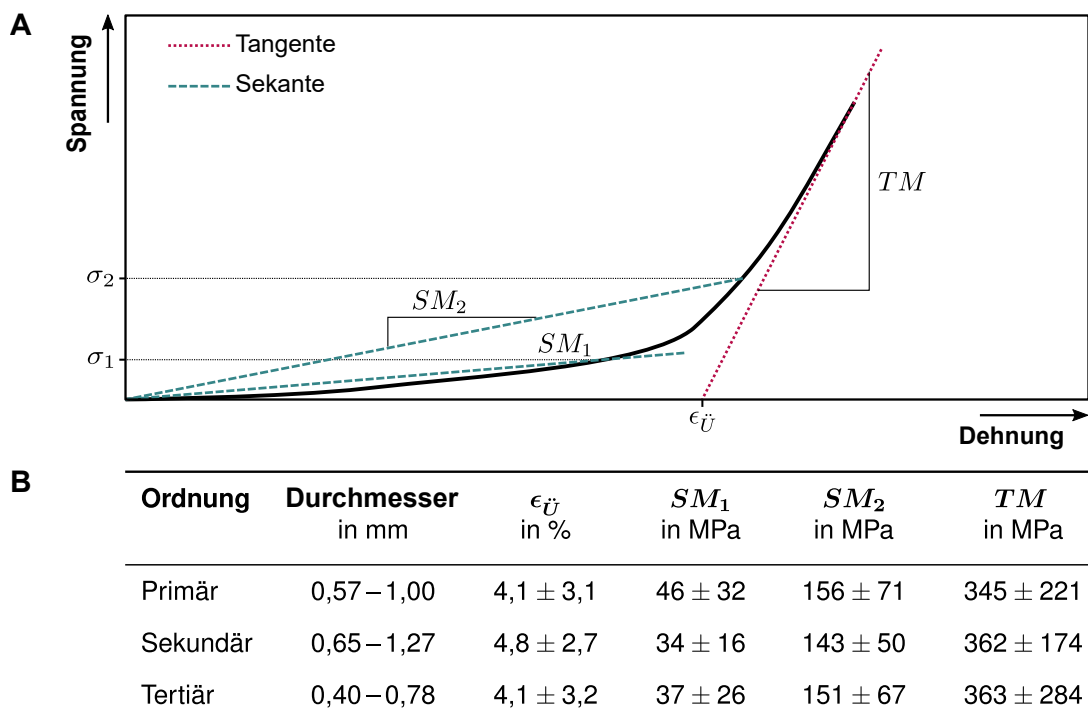


Abb. 8: Mechanische Eigenschaften humaner Sehnenfäden [147, 174]; **A:** Schematische Spannungs-Dehnungsverläufe mit Sekantenmoduln (SM_1 , SM_2) bei den Spannungen $\sigma_1 = 0,4$ MPa und $\sigma_2 = 10,0$ MPa, Tangentenmodul (TM) sowie der Übergangsdehnung ($\epsilon_{\ddot{U}}$); **B:** Mechanische Kennwerte primärer, sekundärer und tertiärer Sehnenfäden [174].

Im Gegensatz zu den primären und sekundären Sehnenfäden inserieren die tertiären Sehnenfäden im Allgemeinen nur im posterioren MK-Segel. Diese entspringen darüber hinaus nicht den PM-Köpfen, sondern unmittelbar den Trabekeln der freien Wand des LV [134].

Von dort verlaufen sie nach superior als einzelne Stränge und inserieren in der basalen, anulusnahen Zone des posterioren MK-Segels (vgl. Abb. 5) [147]. Ihre Funktion ist noch nicht abschließend geklärt; Studienergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass sie einen entscheidenden Einfluss auf die Mobilität des posterioren MK-Anulus haben [134].

Histologische Untersuchungen zeigen, dass humane Sehnenfäden im Zentrum aus parallel zur Längsachse angeordneten Kollagenfasern bestehen, welche im unbelasteten Zustand in wellenförmiger Konfiguration vorliegen. Diese sind koaxial von Schichten lockerer Kollagen- und Elastinfasern ummantelt, welche ihrerseits mit einer glatten Endothelzellschicht bedeckt sind [135, 164, 165, 172, 177]. In experimentellen Untersuchungen humaner Sehnenfäden konnten verschiedene Arbeitsgruppen übereinstimmend transversal isotrope Werkstoffeigenschaften und ein nicht-lineares Spannungs-Dehnungs-Verhalten nachweisen (siehe Abb. 8) [58, 166, 174, 178, 179]. Dieses zeichnet sich durch zwei charakteristische, histostrukturell bedingte Bereiche aus [163, 180]. I) Für Dehnungen kleiner als 5 % liegt ein progressives Spannungs-Dehnungs-Verhalten vor, welches durch die reversible, sukzessive Glättung der wellenförmigen Kollagenfasern hervorgerufen wird [174, 178]. II) Oberhalb der Übergangsdehnung $\epsilon_{Ü}$, im Intervall $5\% \leq \epsilon < 40\%$ liegen die Kollagenfasern in Strängen parallel zur Zugvorrichtung vor, was zu einem quasi-linearen Spannungs-Dehnungs-Verhalten führt [174].

Papillarmuskeln

Die Papillarmuskeln entspringen den Trabekeln (*Trabeculae carneae*) des linken Ventrikels in einem Areal zwischen dem mittleren und apikalen Drittel des linken Ventrikels [98, 162, 170, 181]. Sie sind typischerweise in zwei Komplexen, jeweils anterolateral und posteromedial unmittelbar inferior der anterolateralen bzw. posteromedialen Kommissuren, angelegt [103, 134, 182, 183]. Der anterolaterale PM-Komplex ist dabei meist etwas länger, weist aber eine vergleichbare Breite wie der posteromediale PM-Komplex auf (siehe Tab. 3).

Anhand unterschiedlicher Klassifikationskriterien haben verschiedene Arbeitsgruppen die interindividuelle Heterogenität der PMs beschrieben [130, 138, 161, 181, 184–186]. Häufig genannte Klassifikationskriterien sind in diesem Zusammenhang die Anzahl vorhandener Insertionsstellen der PMs, sowie die Anzahl und Form vorhandener PM-Köpfe. Die Untersuchungen von Berdajs et al., Delgado et al. und Saha et al. zeigen übereinstimmend, dass der posterolaterale PM-Komplex im Vergleich zum anterioren PM-Komplex eine größere interindividuelle Heterogenität aufweist [130, 184, 185]. Diese manifestiert sich insbesondere in der variierenden Anzahl und Form der PM-Köpfe an denen die Sehnenfäden entspringen (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Charakteristische Kennwerte des anterolateralen und posteromedialen PM-Komplexes in normalen humanen Herzen nach [184]. Angegeben sind Länge, Breite und Anzahl der Papillarmuskelpöpfe (PM-Köpfe), sowie die relative Häufigkeit der Verbindung des jeweiligen PM-Komplexes zu beiden bzw. isoliert zum anterioren resp. posterioren MK-Segel.

	anterolateraler PM-Komplex	posteromedialer PM-Komplex
Länge	26,0 mm	25,1 mm
Breite	9,0 mm	8,9 mm
Anzahl PM-Köpfe	1 – 3	1 – 5
Verbindung zu MK-Segel		
anterior & posterior	71 %	73 %
anterior	29 %	5 %
posterior	0 %	22 %

Saha et al. konnte darüber hinaus zeigen, dass die aus den beiden PM-Komplexen entspringenden Sehnenfäden bei ca. 70 % der untersuchten Herzen sowohl im anterioren als auch im posterioren MK-Segel inserieren (siehe Tab. 3). In der Arbeit von Gunnal et al. wird die Bedeutung der Form der PMs für den funktionell bedeutsamen Strömungswiderstand des subvalvulären Apparates hervorgehoben. Typische Formen der PM-Basis sind konische, zylindrische, pyramidale und fächerförmige Geometrien [181, 184, 187].

Die PMs stellen gemeinsam mit der Ventrikelwand die kontraktile Elemente des MK-Apparates dar. Die Verankerung der PMs in dem netzartigen Trabekelwerk ermöglicht in diesem Zusammenhang die Homogenisierung der auftretenden Kräfte [130, 182]. Aufgrund der longitudinalen Ausrichtung der Muskelfasern der PMs kommt es bei der systolischen Kontraktion zur Verkürzung der PMs in longitudinaler Richtung [134]. Diese aktive Verkürzung der PMs kompensiert die synchron ablaufende systolische Verkürzung der apiko-basalen Strecke zwischen Apex und MK-Anulus (vgl. Abb. 7). Durch die daraus resultierende Übertragung von Zugkräften auf die Sehnenfäden wird das Prolabieren der MK-Segel in Folge des transvalvulären Druckgradienten verhindert [134].

2.3 Physiologie des Mitralklappenapparates

Die funktionelle Integrität des gesamten MK-Apparates ist von elementarer Bedeutung für die physiologische Herztätigkeit. Gleichzeitig sind die zeitlich und räumlich koordinierte Kontraktion des Myokardes, sowie die Eigenschaften des strömenden Blutes, grundlegende Voraussetzungen für die Funktionalität des MK-Apparates.

Im gesunden Herzen beginnt ein Herzzyklus mit der Generierung eines spontanen Aktionspotenzials welches ausgehend vom Sinusknoten (*Nodus sinuatrialis*) zuerst die Atrien und mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 100 ms die Ventrikel erreicht [188]. Der gesamte

Zeitraum eines Herzzyklus wird in die Systole (Anspannungs- Austreibungsphase) und die Diastole (Entspannungs- und Füllungsphase) unterteilt.

Wie in Abb. 9 am Beispiel eines normalen linken Herzens dargestellt, beginnt die LV-Systole definitionsgemäß mit dem vollständigen MK-Schluss [188]. Zu diesem Zeitpunkt ist die AK ebenfalls geschlossen. In Folge der isovolumetrischen LV-Kontraktion steigt der LV-Druck von 4–6 mmHg auf ca. 80 mmHg [93]. Zeitgleich führen geringe retrograde, transmitrale Volumenströme und die Wölbung der MK-Segel in Richtung des LA zu einer temporären LA-Druckerhöhung (c-Welle) [161, 188, 189]. Die koordinierte Interaktion der Bestandteile des MK-Apparates und die Verschiebung der Ventilebene in apikale Richtung gewährleisten, dass der LA-Druck geringer als der physiologische, systolische Druck des pulmonalen Kreislaufes (18–25 mmHg) ist (vgl. Kap. 2.2) [190]. Dies ist die Voraussetzung für die systolische Füllung des LA mit oxygeniertem Blut aus dem pulmonalen Kreislauf [191].

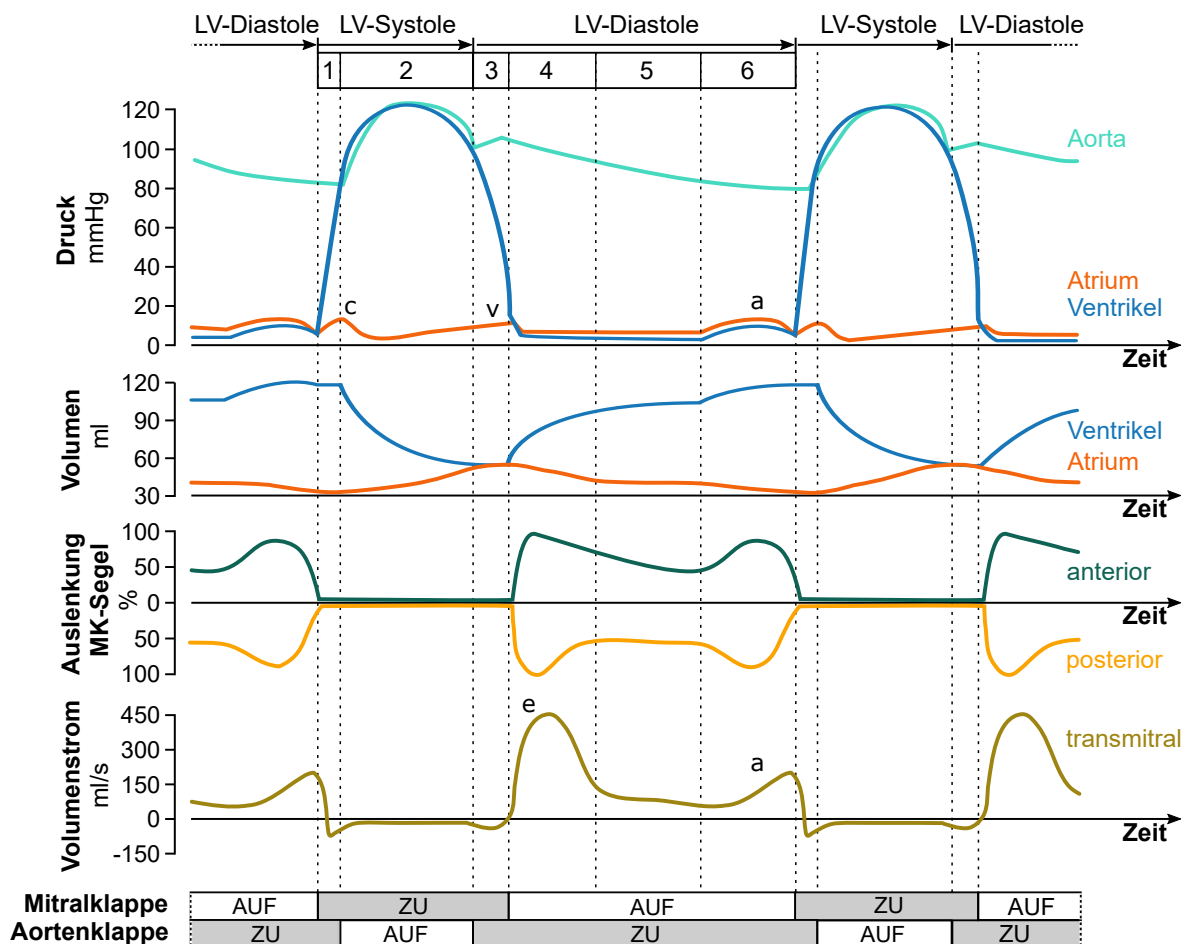


Abb. 9: Aktionsphasen des linken Herzens: In der LV-Systole werden die Kontraktions- (1) und Austreibungsphase (2) und in der LV-Diastole die Relaxations- (3) und die Füllphase (4–6) mit den Bereichen der schnellen Füllung (4), der Diastasis (5) und der atrialen Kontraktion (6) unterschieden; Abb. basiert auf folgenden Quellen: Druck- und Volumendaten [93, 188, 192], Auslenkung der MK-Segel [193], Volumenstromdaten [193, 194].

Sobald der LV-Druck den Aortendruck übersteigt, beginnt der Öffnungsvorgang der AK und damit die Austreibungsphase. In Folge der anhaltenden Kontraktion des Myokardes steigt der LV-Druck in dieser Phase auf 120 mmHg im Ruhezustand und auf mehr als 160 mmHg bei körperlicher Anstrengung [93]. Der resultierende transmitrale Differenzdruck beträgt 110–150 mmHg und ist damit der größte transvalvuläre Differenzdruck im humanen Herzen. Noch während der LV-Kontraktion sinkt der LV-Druck unterhalb des Aortendruckes. Aufgrund der kinetischen Energie des anterograd strömenden Blutes erfolgt der vollständige AK-Schluss allerdings nicht unmittelbar mit der Umkehr des transaortalen Druckes, sondern erst bei der Strömungsumkehr an der AK. Während der physiologischen LV-Systole wird das im LV vorhandene Blutvolumen vom enddiastolischen Maximum von ca. 120 ml um 50–60 % auf ein endsystolisches Minimum von ca. 50 ml reduziert [93]. Die Differenz von ca. 70 ml wird als Schlagvolumen des Herzens bezeichnet.

Zu Beginn der LV-Diastole sind sowohl die AK als auch die MK geschlossen. Aufgrund der isovolumetrischen Relaxation des LV kommt es anschließend einerseits zur Reduktion des LV-Druckes und andererseits zur Verlängerung des LV in apiko-basaler Richtung. In der Folge unterschreitet der LV-Druck den LA-Druck und der MK-Öffnungsvorgang beginnt. Durch die apikale Verschiebung der in den Trabekeln des LV verankerten PMs werden über die Sehnenfäden Zugkräfte auf die MK-Segel übertragen, welche die vollständige MK-Öffnung ermöglichen. Seo et al. konnten zeigen, dass die dynamische Öffnung der MK-Segel zur Verstärkung des apikal gerichteten Blutstromes führt, welcher die Auswaschung des Apex und die Durchmischung des LV-Blutes begünstigt [195].

Die beiden charakteristischen lokalen Maxima des transmitralen Volumenstromes in der LV-Diastole werden als e- bzw. a-Welle bezeichnet (vgl. Abb. 9). Die e-Welle tritt in Folge der passiven, frühdiaastolischen Füllung des LV bei gleichzeitig vollständig geöffneten MK-Segeln auf. Durch die Reduktion des transmitralen Druckes auf ~ 0 mmHg kommt es in der Folge zur Reduktion des transmitralen Volumenstromes und dem partiellen MK-Schluss [193]. Zum Ende des LV-Diastole führt die Kontraktion des LA zur Erhöhung des LA-Druckes um 7–8 mmHg, was, augmentiert durch die Maximierung der MK-Anulusfläche, die aktive LV-Füllung induziert [188, 191]. Unmittelbar nach dem Einsetzen der LA-Kontraktion erfolgt die LV-Kontraktion. Diese führt sowohl zur Umkehr des transmitralen Druckes als auch zur Verkürzung des LV in apiko-basaler Richtung. Die zeitgleich einsetzende Kontraktion der PMs kompensiert die apiko-basale Verkürzung des LV und garantiert so die suffiziente Koaptation der MK-Segel [161, 196, 197]. Mit dem vollständigen MK-Schluss endet die LV-Diastole.

In der Literatur herrscht Dissens darüber, ob die MK-Segel passiv, ausschließlich aufgrund des transmitralen Differenzdruckes öffnen und schließen, oder ob diese den Öffnungs- und Schließvorgang aktiv beeinflussen. So werden die MK-Segel in einigen Standardwerken,

wie z. B. Hall et al., in Übereinstimmung mit den bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts veröffentlichten Arbeiten von Henderson und Johnson, als passive Strukturen beschrieben [188, 198]. Im Gegensatz dazu existieren Arbeiten von Kawano et al., Marron et al., De Biasi et al. und Wit et al., die eine nervale Innervation und kontraktile Fasern in den MK-Segel nachweisen konnten [199–202]. Auf Grundlage dieser und eigener experimenteller Untersuchungen vertreten Williams et al. und Itoh et al. die Ansicht, dass MK-Segeln aktiv an dem Öffnungs- und Schließverhalten des MK-Apparates beteiligt sind [203, 204].

2.4 Pathophysiologie der Mitralklappenvitien

An der MK können sowohl kongenitale als auch erworbene Vitien zur Beeinträchtigung der physiologischen Funktionsfähigkeit führen. Grundsätzlich werden bei den MK-Vitien die MK-Stenose, die MK-Insuffizienz und kombinierte MK-Vitien unterschieden. Um Prüfverfahren entwickeln und Kennzahlen zur Charakterisierung der Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten ableiten zu können, werden grundlegenden pathophysiologischen Prozesse der MK-Stenose und der MK-Insuffizienz in Kap. 2.4.1 und Kap. 2.4.2 vorgestellt.

2.4.1 Mitralklappenstenose

Die MK-Stenose bezeichnet die Verengung der MK-Öffnungsfläche. Diese manifestiert sich in der Klinik typischerweise durch die Verdickung der MK-Segel, sowie eine progressive Immobilisierung der MK-Segel und des subvalvulären Apparates [205]. In Industrienationen tritt die MK-Stenose mit einer Prävalenz von ca. 0,1 % in der Gesamtbevölkerung auf [3].

In ca. 85 % der Fälle ist eine rheumatische Karditis als Folgeerkrankung des rheumatischen Fiebers die Ursache für pathologische Umbauprozesse am MK-Apparat [6]. Deutlich seltener ist die MK-Stenose bereits kongenital angelegt, bzw. die Folge eines systemischen Lupus erythematodes oder einer rheumatoiden Arthritis [206]. Darüber hinaus berichten verschiedene Arbeitsgruppen vom Auftreten iatrogen induzierter, klinisch relevanter MK-Stenosen in Folge der Cliptherapie [207, 208]. In der klinischen Praxis wird die MK-Stenose in drei Schweregrade eingeteilt: leicht-, mäßig- und schwergradig. Die echokardiografische Schweregradeinteilung der MK-Stenose nach Hagendorff et al. ist in Tab. 4 dargestellt [209].

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten führt die Reduktion der MK-Öffnungsfläche zur Vergrößerung des transmitralen Strömungswiderstands während der LV-Füllphase. Die daraus resultierende Vergrößerung des transmitralen Differenzdruckes führt zur Steigerung des mittleren LA-Druckes. Diese kann zunächst durch die Dilatation des LA kompensiert werden. Im dekompenzierten Zustand kommt es allerdings zur pathologischen pulmonalen Stauung, welche sich mit fortschreitendem Krankheitsverlauf in Form einer pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz manifestiert [205].

Tab. 4: Echokardiografische Schweregradeinteilung der MK-Stenose bei Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von 60–80 BPM nach Hagendorff et al. [209].

Kriterium	Insignifikant	Leicht	Mäßig	Schwer
A_{MK} in cm^2	> 2,5	1,5–2,5	1,0–1,5	< 1,0
$\overline{\Delta p_D}$ in mmHg	< 3	3–5	5–12	> 12
Δp_P in mmHg	–	< 30	30–50	> 50

A_{MK} : MK-Öffnungsfläche; $\overline{\Delta p_D}$: Mittlerer diastolischer transmitraler Differenzdruck; Δp_P systolischer Druck in der Pulmonalarterie.

Wie in Abb. 10 dargestellt, führt die MK-Stenose darüber hinaus zur Verminderung des enddiastolischen LV-Volumens und des enddiastolischen Fülldruckes. Durch die sinkende Vorlast des LV wird das Schlagvolumen des LV reduziert, was bei Betroffenen zur kardialen Leistungsminderung führt.

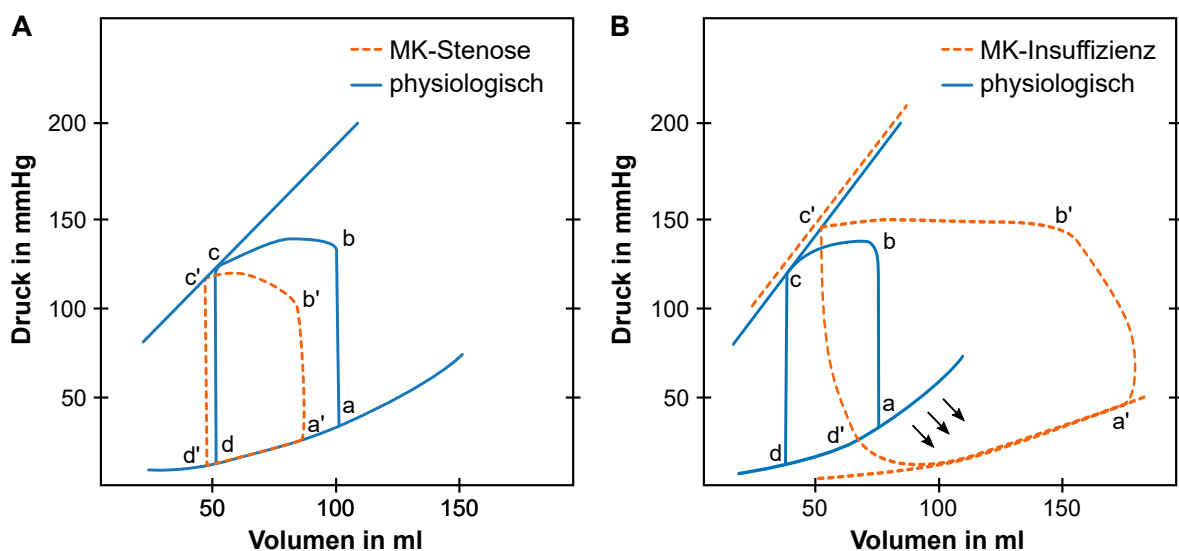


Abb. 10: (Patho-)physiologische Volumen-Druck-Kennlinien des linken Ventrikels während des Herzzyklus für die MK-Stenose (A) und die MK-Insuffizienz (B); a/a': Ende der Diastole; b/b': AK-Öffnung; c/c': Ende der Systole; d/d': MK-Öffnung; modifiziert nach [206].

2.4.2 Mitralklappeninsuffizienz

Die MK-Insuffizienz bezeichnet den systolischen retrograden Volumenstrom oxygenierten Blutes vom LV in das LA. Sie ist das Herzklappenivium mit der höchsten Prävalenz in der Gesamtbevölkerung und ist die zweithäufigste Indikation für Herzklappenoperationen bzw. Katheterinterventionen (vgl. Abb. 11) [3, 6–9]. Die Prävalenz der MK-Insuffizienz in der Gesamtbevölkerung beträgt ca. 2 % und steigt mit zunehmendem Alter an (vgl. Abb. 11). Während in der Altersgruppe der 18–44-Jährigen die Prävalenz bei unter 1 % liegt, beträgt diese in der Altersgruppe der über 75-Jährigen mehr als 9%. [3]

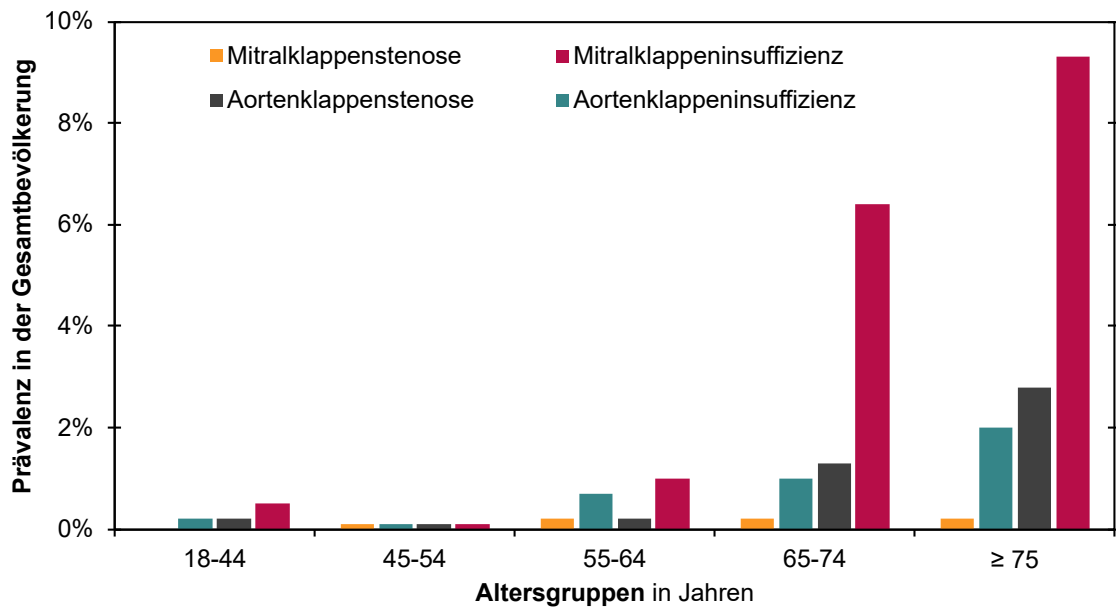


Abb. 11: Prävalenz der Insuffizienz bzw. Stenose der Aorten- und Mitralklappe in der Gesamtbevölkerung; eigene Darstellung mit Daten aus [3].

Die Klassifizierung der MK-Insuffizienz erfolgt typischerweise anhand folgender Kriterien: zeitlicher Verlauf (akut, chronisch), Ätiologie (ischämisch, nicht-ischämisch) und pathologischen Mechanismen (degenerativ, funktionell) [9]. Die akute MK-Insuffizienz tritt deutlich seltener auf, als die chronische MK-Insuffizienz und ist das Resultat rasch progredienter destruktiver Prozesse mit Beeinträchtigung des MK-Apparates, wie beispielsweise einer akuten Myokardischämie oder einem Thoraxtrauma [11, 210].

Bei der chronischen MK-Insuffizienz wird hinsichtlich der pathologischen Ursachen zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Genese unterschieden. Darüber hinaus erfolgte eine allgemeine Einteilung unter Berücksichtigung der pathophysiologisch wirksamen Mechanismen in die primäre (degenerative bzw. organisch) und sekundäre (funktionelle) MK-Insuffizienz. Für die exakte Ermittlung der klinischen Prognose und den Einsatz adäquater Therapiestrategien wird die MK-Insuffizienz, wie in Abb. 12 dargestellt, funktionell in vier Gruppen unterteilt [9, 146, 175, 211, 212]:

Typ I: Normale Motilität der MK-Segel, Ursachen der MK-Insuffizienz sind z. B. MK-Segelperforationen oder MK-Anulusdilatation.

Typ II: MK-Insuffizienz infolge exzessiver MK-Segelmotilität (Prolaps) z. B. aufgrund von Sehnenfaden-/PM-Elongation bzw. Ruptur.

Typ IIIa: Restriktive MK-Segelmotilität während der Diastole und Systole z. B. aufgrund kommissuraler Fusionen oder Verdickungen der MK-Segel.

Typ IIIb: Restriktive MK-Segelmotilität während der Systole z. B. infolge einer LV-Dilatation.

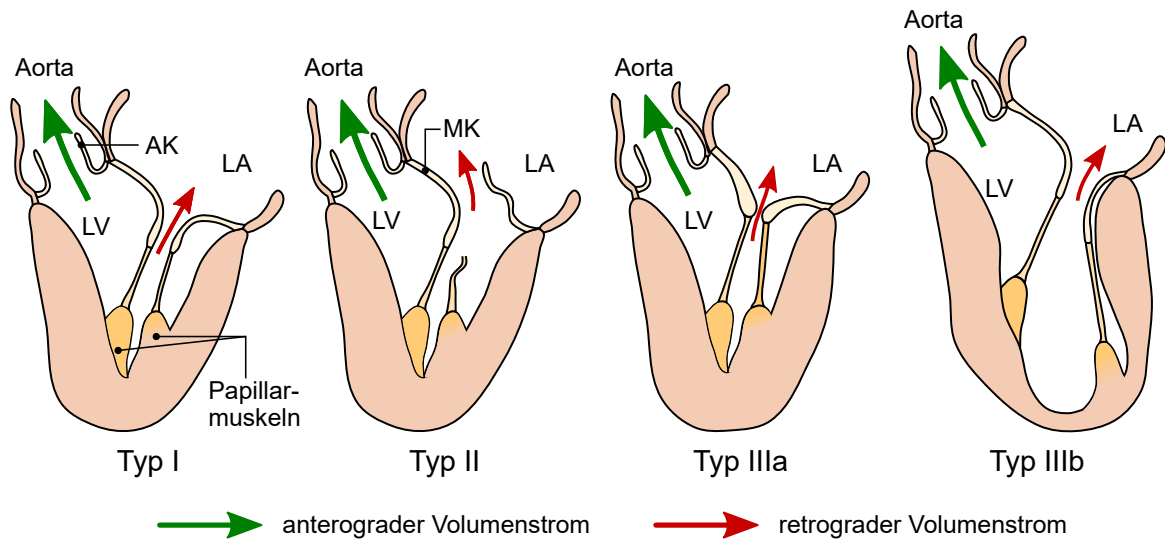


Abb. 12: Funktionelle Klassifizierung der MK-Insuffizienz; dargestellt ist das linke Herz während der Systole: linker Ventrikel (LV), linkes Atrium (LA), Aortenklappe (AK), Mitralklappe (MK); eigene Darstellung modifiziert nach [103].

Bei der primären MK-Insuffizienz führen Läsionen einzelner oder mehrere Komponenten des MK-Apparates zum pathologischen Schließverhalten der MK (vgl. Abb. 3). Unter den vielfältigen Ursachen für das Auftreten der primären MK-Insuffizienz, stellt der MK-Prolaps mit einer Prävalenz von 2,4 % in der Gesamtbevölkerung eine der häufigsten Ursache für operative und katherinterventionelle Eingriffe dar [213–215].

Ein MK-Prolaps liegt vor, wenn eine Verschiebung einzelner oder mehrerer Segmente der MK-Segel während der LV-Systole um mehr als 2 mm, über eine durch das anteriore und posteriore Sattelhorn definierte Ebene, in Richtung des LA auftritt [139, 214]. Dies kann sich einerseits in Form einer konvexen Durchbiegung einzelner oder mehrerer MK-Segelsegmente in Richtung des LA manifestieren, oder in Form des Durchschlagens des freien Klappenrandes in das LA (siehe Abb. 12) [175, 213]. Pathomorphologische Veränderungen, die zum Auftreten eines MK-Prolaps führen, können sowohl die MK-Segel, den MK-Anulus als auch den subvalvulären Apparat betreffen.

Im Gegensatz zur primären MK-Insuffizienz führen bei der sekundären MK-Insuffizienz Umbauprozesse im LV zum funktionellen Ungleichgewicht zwischen den apikal gerichteten Zugkräften und den kranial gerichteten Schließkräften an den MK-Segeln [216, 217]. In der Folge kommt es zur Schließunfähigkeit des a priori intakten MK-Apparates. Die dominierenden Pathomechanismen sind einerseits die I) Dilatation des MK-Anulus und des subvalvulären Apparates, welche zur Reduktion des Koaptationsfläche des MK-Segel führen und andererseits die II) Restriktion der MK-Segelmotilität durch die pathologische Vergrößerung der apikal gerichteten Zugkräfte (vgl. Abb. 12) [11, 146, 210].

In der klinischen Praxis wird die MK-Insuffizienz entsprechend europäischen Leitlinien in drei Schweregrade eingeteilt: leichtgradig, mittelgradig und schwergradig [15]. Im Unterschied dazu werden in den US-amerikanischen Leitlinien vier Schweregrade unterschieden (Grad 1+ bis Grad 4+ [13]). Ein Auszug der etablierten Schweregradeinteilung hinsichtlich der Regurgitationscharakteristik ist in Tab. 5 dargestellt.

Tab. 5: Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz entsprechend europäischen und US-amerikanischen Leitlinien [9, 29, 209, 218].

ESC/DGK- Graduierung	Leichtgradig	Mittelgradig		Schwergradig
ASE/AHA/ACC- Graduierung	1+	2+	3+	4+
Regurgitations- volumen	< 20 ml	≥ 20 – 44 ml		≥ 45 ml
Regurgitations- fraktion	< 30 %	30 – 39 %	40 – 49 %	≥ 50 %

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ASE: American Society of Echocardiography, DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., ESC: European Society of Cardiology

Der Krankheitsverlauf ist typischerweise chronisch-progredient und Betroffene mit leicht- und mittelgradiger MK-Insuffizienz zeigen typischerweise nur bei körperlicher Belastung Symptome wie Dyspnoe oder geringe Leistungsfähigkeit [206]. Selbst schwergradige Formen des Krankheitsbildes sind aufgrund physiologischer Kompensationsmechanismen häufig über lange Zeiträume hinweg oligo- oder asymptomatisch [206]. Kommt es allerdings zur kardialen Dekompensation treten Herzinsuffizienzsymptome, wie beispielsweise Dyspnoe, Abgeschlagenheit oder Ödeme bereits im körperlichen Ruhezustand auf [11, 12].

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten führt der systolische, retrograde Volumenstrom vom LV in das LA zur Reduktion der systemischen Herzleistung (siehe Abb. 10). Zur Gewährleistung der adäquaten Versorgung der Organe muss die Herzleistung konsekutiv kompensatorisch gesteigert werden. Da das retrograd strömende Blut zusätzlich zu dem aus dem pulmonalen Kreislauf einströmenden Blut während der Diastole in den LV gelangt, erfahren sowohl das LA als auch der LV eine zusätzliche und chronisch-progrediente Volumenüberbelastung [11]. Dies führt auf ventrikulären Seite zur Steigerung des enddiastolischen Druckes, zur LV-Dilatation und exzentrischen LV-Hypertrophie, welche die zugrundeliegenden strukturellen Ursachen der MK-Insuffizienz weiter verstärken (vgl. Abb. 10). Auf der atrialen Seite führt die MK-Insuffizienz zur Erhöhung des mittleren LA-Drucks, was konsekutiv in pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz resultiert.

3 Therapieverfahren der Mitralklappeninsuffizienz – Stand der Technik und Entwicklungstrends

3.1 Überblick klinisch etablierter Therapieverfahren

Aufgrund der Heterogenität der klinischen Manifestation der MK-Insuffizienz existiert ein breites Spektrum von Therapieoptionen. Dieses reicht von medikamentösen Therapiestrategien über offen-chirurgische und minimalinvasiv-chirurgische Verfahren bis hin zu katheterinterventionellen Verfahren (siehe Abb. 13).

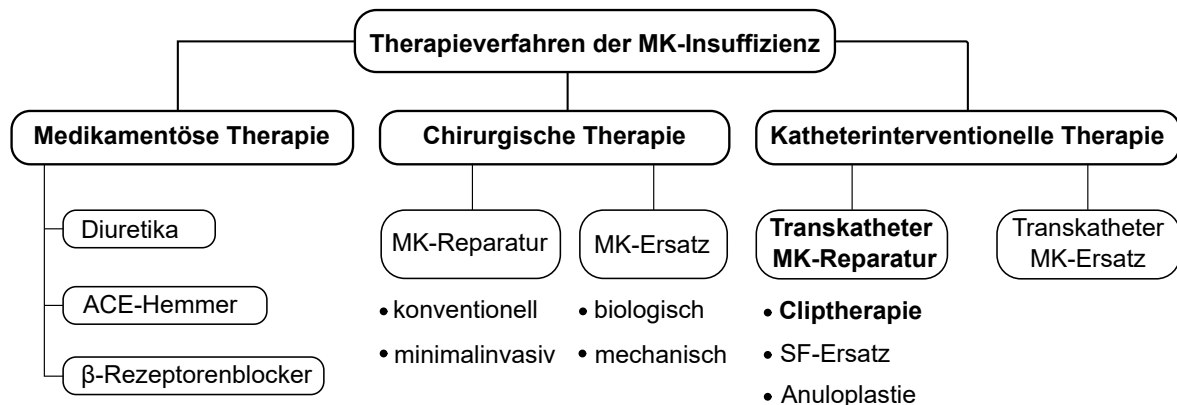


Abb. 13: Einordnung der Cliptherapie in das Spektrum klinisch etablierter Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz [13, 15]. MK: Mitralklappe, SF: Sehnenfäden, ACE: Angiotensin-Converting-Enzym.

Die zur Verfügung stehenden Verfahren kommen zum Teil isoliert, in der klinischen Praxis aber häufig in Kombination, zum Einsatz. Die Indikationsstellung für die einzelnen Therapieoptionen werden detailliert sowohl in den aktuellen europäischen als auch in den US-amerikanischen Leitlinien zur Therapie von Herzklappenerkrankungen dargestellt [13, 15]. Als wesentliche Faktoren für die Indikationsstellung gelten Patientenalter, Komorbiditäten, Schweregrad der MK-Insuffizienz und zugrundeliegende Pathomechanismen.

3.2 Medikamentöse und chirurgische Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

In der klinischen Praxis kommt die medikamentöse Therapie sowohl isoliert als auch in Kombination mit chirurgischen und katheterinterventionellen Verfahren zum Einsatz. In den aktuellen europäischen und US-amerikanischen Leitlinien werden in Abhängigkeit des Vorliegens einer akuten, chronisch primären oder sekundären MK-Insuffizienz unterschiedliche medikamentöse Therapiestrategien unterschieden [13, 15]. Für eine detaillierte Beschreibung der medikamentösen Therapie sei auf folgende Quellen verwiesen [13, 15].

Chirurgische Verfahren, insbesondere solche zur Reparatur des MK-Apparates, sind der aktuelle Therapiestandard zur Versorgung schwergradiger MK-Insuffizienzen [13–15, 219,

220]. Hinsichtlich der Funktionsweise werden dabei implantatbasierte MK-Ersatzverfahren und offen-chirurgische bzw. minimalinvasiv-chirurgische MK-Reparaturverfahren unterschieden (vgl. Abb. 13) [221]. Unter den etablierten chirurgischen Therapieoptionen existiert derzeit allerdings kein universell einsetzbares Verfahren. Vielmehr ist die Therapieentscheidung sowohl von der individuellen, in der Praxis häufig heterogenen Patientenanatomie, der Pathophysiologie aber auch von den Präferenzen der Ärztinnen und Ärzte abhängig [52, 222].

Typische Verfahren zur chirurgischen MK-Reparatur basieren auf der isolierten Reparatur einzelner bzw. der kombinierten Reparatur multipler Komponenten des MK-Apparates. Wesentliche Beiträge zur Etablierung der konventionell-chirurgischen MK-Reparatur hat die Arbeitsgruppe um Alain Carpentier in den 1960er, 1970er und 1980er-Jahren geleistet [145, 146, 211, 223, 224]. Die von Carpentier et al. beschriebenen chirurgischen Verfahren basieren auf der Rekonstruktion der physiologischen Geometrie des MK-Anulus, der MK-Segel und des subvalvulären MK-Apparates. Die chirurgische Rekonstruktion erfolgt beispielsweise mittels des Anuloplastieverfahrens, der Segelresektion, der Papillarmuskelreparatur bzw. -repositionierung oder der Sehnenfadenreparatur bzw. dem -ersatz (vgl. Abb. 13) [103].

Im Jahr 1991 erweiterten Alfieri et al. das Therapiespektrum um eine weitere offen-chirurgische MK-Reparaturtechnik. Bei dieser werden die freien Ränder der MK-Segel lokal, am Ort der diagnostizierten MK-Insuffizienz, mithilfe einer chirurgischen Naht zueinander geführt [25]. Dieses heute als Edge-to-Edge-Verfahren bekannte Vorgehen zeichnet sich durch die Reduktion des systolischen Regurgitationsvolumens bei vergleichsweise geringer Beeinträchtigung der Anatomie des MK-Apparates aus.

Während der operative Standardzugang bei konventionell-chirurgischen Verfahren mittels medianer Sternotomie erfolgt, kommen seit der Mitte der 1990er-Jahre zunehmend minimalinvasive Zugangswege zum Einsatz. Heute wird routinemäßig die sternotomiefreie, anterolaterale Minithorakotomie als minimalinvasiver Operationszugang genutzt [221]. Ein Vorteil dieses Operationszugangs ist die, im Vergleich zu konventionell-chirurgischen Eingriffen, geringe Schädigung des Thorax und herznaher Strukturen. Dies führt einerseits zur Verkürzung der Rehabilitationszeit und andererseits zu ästhetisch-vorteilhafteren Ergebnissen.

Obwohl minimalinvasive Eingriffe sowohl eine technisch elaboriertere Ausstattung, insbesondere hinsichtlich der bildgebenden Verfahren voraussetzen, als auch operationstechnisch anspruchsvoller sind, weisen diese im Vergleich zu konventionell-chirurgischen Eingriffen sehr gute Therapieergebnisse auf. In klinischen Studien konnte die klinische Effizienz der minimalinvasiven Verfahren hinsichtlich der prozeduralen Erfolgsraten, hoher Überlebensraten und geringen Rezidivraten gezeigt werden [221, 225–229].

Trotz der sehr guten klinischen Resultate der chirurgischen Verfahren werden nur ca. 50 % der Patientinnen und Patienten bei denen eine hochgradige, primäre MK-Insuffizienz diag-

nostiziert wird tatsächlich chirurgisch therapiert [20]. Im übrigen Patientenkollektiv ist diese Therapieoption angesichts hoher Operationsrisiken, z. B. aufgrund von Komorbiditäten und/oder des hohen Patientenalters, kontraindiziert [9, 10, 20, 21].

3.3 Katheterinterventionelle Verfahren zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Minimalinvasive, katheterinterventionelle Verfahren werden in Deutschland seit 2008 als zusätzliche Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten eingesetzt, die mit chirurgischen und medikamentösen Therapieverfahren nicht adäquat versorgt werden können [230]. Der Erfolg der katheterinterventionellen Verfahren zeigt sich insbesondere bei der Betrachtung der Verteilung der MK-Prozeduren in Deutschland (siehe Abb. 14).

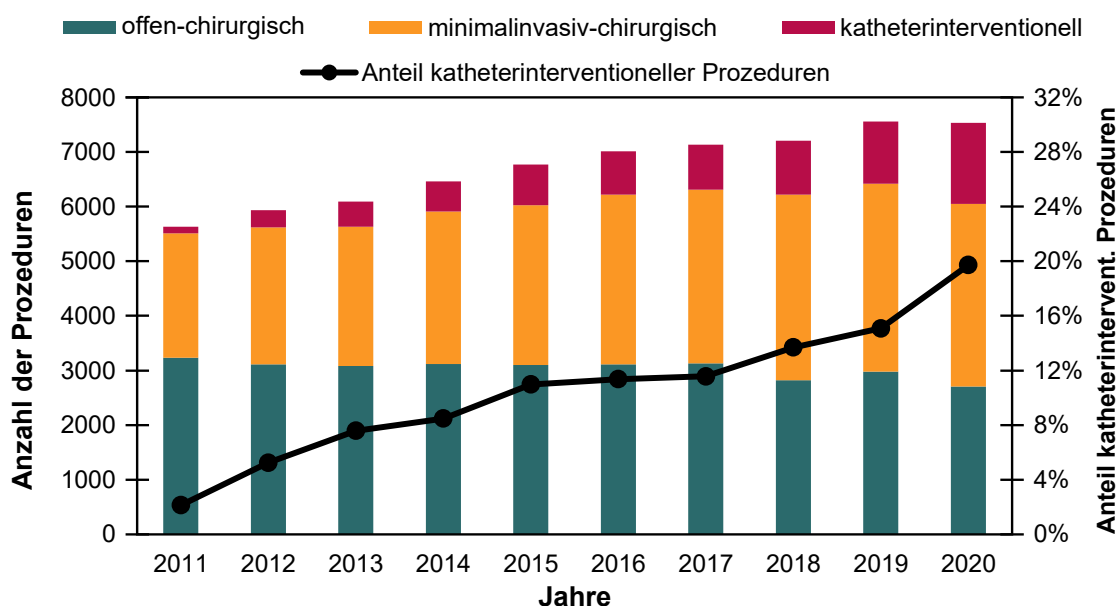


Abb. 14: Verteilung offen-chirurgischer, minimalinvasiv-chirurgischer und katheterinterventioneller Mitralklappenprozeduren in Deutschland; eigene Darstellung mit Daten aus [231–240].

Während einerseits die Anzahl der jährlich durchgeführten MK-Eingriffe von 5631 im Jahr 2011 um ca. 34% auf 7536 im Jahr 2020 gestiegen ist, hat der Anteil katheterinterventioneller Prozeduren im gleichen Zeitraum von 2% auf 20% zugenommen [231–240]. Diese Entwicklung reflektiert zum einen den klinischen Bedarf, andererseits aber auch die zunehmende technische Reife der eingesetzten Implantatsysteme.

Aufbauend auf den langjährigen Erfahrungen der chirurgischen Therapie kann die Mehrzahl aktueller interventioneller Verfahren als katheterbasierte Realisierung etablierter chirurgischer Verfahren interpretiert werden. Dementsprechend können bei den interventionellen Verfahren vier Therapieansätze unterschieden werden: Cliptherapie (zwei CE-zertifizierte Produkte), Anuloplastieverfahren (zwei CE-zertifizierte Produkte), Sehnenfadenersatz bzw.-

reparatur (ein CE-zertifiziertes Produkt) und der MK-Ersatz (ein CE-zertifiziertes Produkt) (vgl. Abb. 13) [241]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die sechs in Europa zugelassenen Implantatsysteme, sowie 24 weitere in der Entwicklung befindliche katheterinterventionelle Systeme inklusive ihres Zertifizierungsstatus im Anhang A.1 dargestellt.

3.3.1 Cliptherapie-Systeme

Mit dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten MitraClip™-System (Abbott, Santa Clara USA) und dem PASCAL™-System (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, USA) sind zwei kommerzielle Cliptherapie-Systeme für den klinischen Einsatz in Europa zugelassen. Da das grundlegende Funktionsprinzip beider Systeme auf der Interaktion eines oder mehrerer Clipimplantate mit den MK-Segeln basiert, sind diese sowohl zur Therapie primärer als auch sekundärer MK-Insuffizienzen geeignet [12, 242].

Implantationsvorgang bei der Cliptherapie

Die Implantationsprozedur wird unter allgemeiner Anästhesie durchgeführt. Als bildgebende Verfahren zur Positionierung des Kathetersystems während des Implantationsvorganges kommen die Fluoroskopie und die transösophageale Echokardiografie zum Einsatz [23]. Da der interventionelle Eingriff am schlagenden Herzen erfolgt, ist der Einsatz einer extrakorporalen Herz-Lungen-Maschine im Gegensatz zu den chirurgischen Eingriffen nicht notwendig. Bei beiden Cliptherapie-Systemen erfolgt der minimalinvasive Zugang über die *V. femoralis*. Von dort aus wird das Kathetersystem in das rechte Atrium vorgeschoben und nach der Punktion des *Septum cordis* im linken Atrium positioniert (siehe Abb. 15 A). Anschließend wird das Clipimplantat unmittelbar oberhalb des maximalen Regurgitationsjets und senkrecht zur Koaptationszone ausgerichtet und durch das atrioventrikuläre Ostium in den linken Ventrikel vorgeschoben (siehe Abb. 15 B) [241].

Die Fixierung der MK-Segel durch implantatspezifische Fixationselemente und das konsequente Schließen des Clipimplantates erzwingen eine lokale Annäherung beider MK-Segel (siehe Abb. 15 C). Diese führt während der LV-Systole zu einer Vergrößerung der MK-Segelkoaptationsfläche und begünstigt den kompetenten MK-Schluss. Während der LV-Diastole stellen sich zwei charakteristische Öffnungsquerschnitte jeweils lateral und medial der Implantationsstelle ein (vgl. Abb. 16 D). Die adäquate Reduktion der MK-Insuffizienz wird klinisch durch die Ermittlung der Regurgitationsfraktion und der effektiven Regurgitationsöffnungsfläche u.a. durch den Einsatz der Doppler-Sonografie quantifiziert. Als typisches Therapieziel wird in der Literatur eine Reduktion der MK-Insuffizienz mindestens auf Grad 2+ angegeben (vgl. Tab. 5) [29, 243, 244]. Entspricht die erzielte Reduktion der MK-Insuffizienz nicht dem Therapieziel, kann das Clipimplantat geöffnet, repositioniert und gegebenenfalls

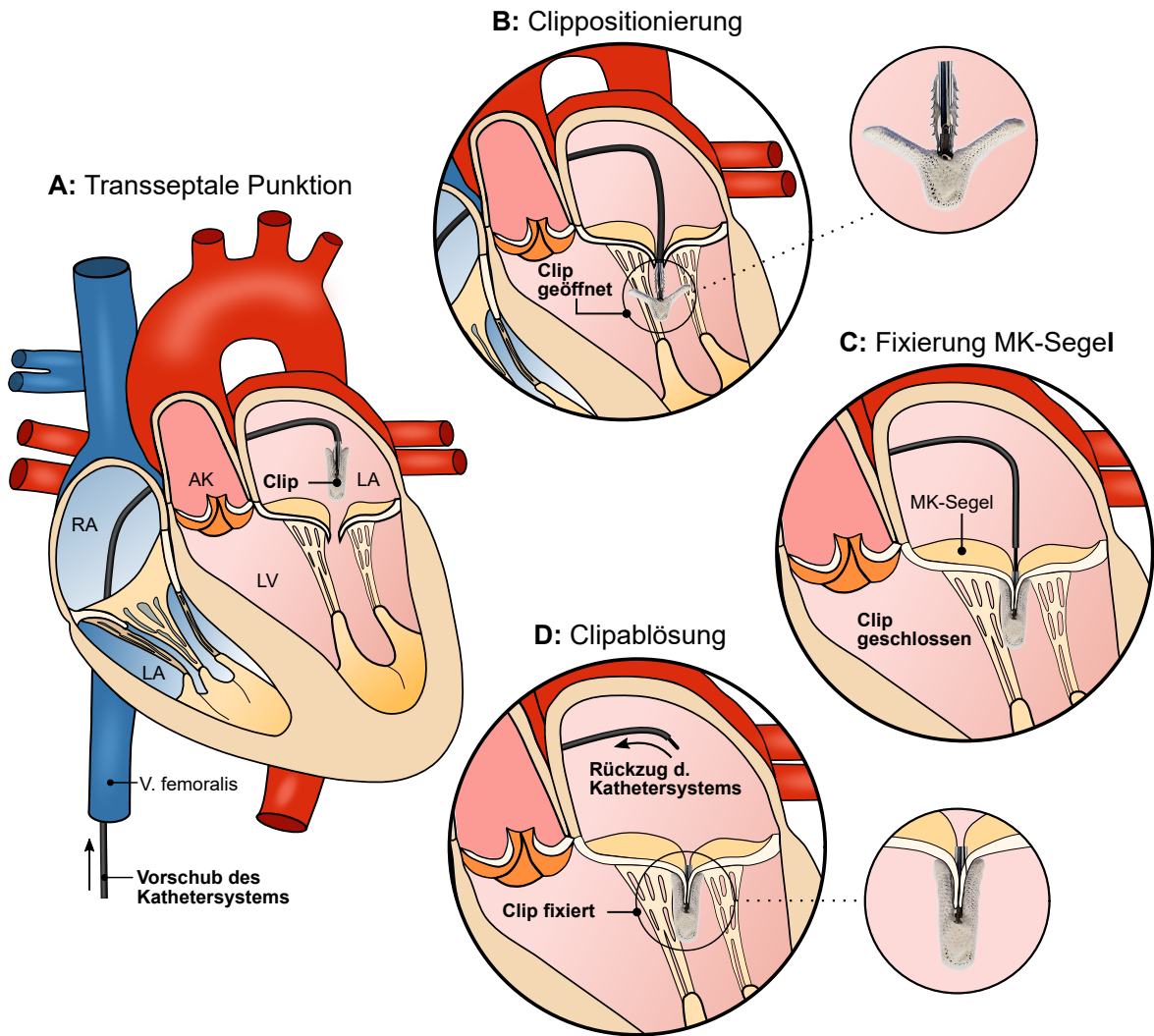


Abb. 15: Schematische Darstellung der Cliptherapie am Beispiel des MitraClip™ XTW (Abbott, USA); LA/RA: linkes/rechtes Atrium, LV/RV: linker/rechter Ventrikel, AK/MK: Aorten-/Mitralklappe, eigene Darstellung nach Ideen von [27, 78].

vollständig zurückgeholt werden. In Abhängigkeit von der patientenindividuellen Anatomie und Ätiologie ist aber auch die Implantation weiterer Clipimplantate möglich. Nach erfolgreicher Implantation wird das Clipimplantat vom Kathetersystem abgelöst, das Kathetersystem zurückgezogen und die Einstichstelle in der *V. femoralis* verschlossen (siehe Abb. 15 D).

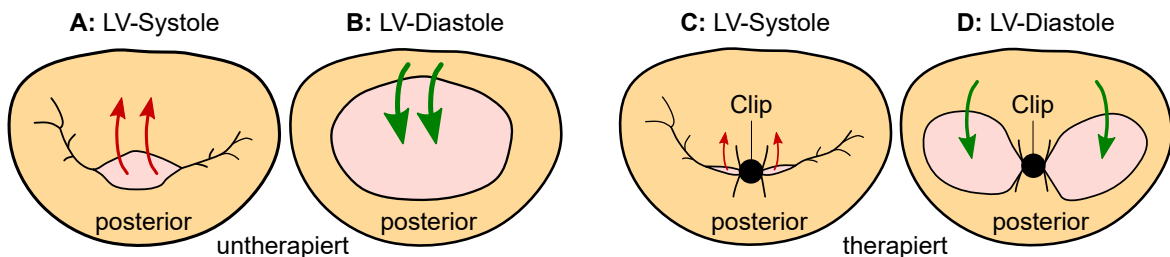


Abb. 16: Atriale Draufsicht auf den untherapierten, insuffizienten MK-Apparat (A, B), und auf den mittels eines Clipimplantates therapierten MK-Apparat (C, D): pathologischer (→) und physiologischer Volumenstrom (←); eigene Darstellung nach Ideen von [27, 241].

3.3.2 MitraClip™-System

Seit der Erstimplantation im Menschen im Jahr 2003 ist das MitraClip™-System (Abbott, Santa Clara, USA) bereits bei mehr als 100 000 Patientinnen und Patienten zum Einsatz gekommen [22, 23, 245]. Dieses System ist darüber hinaus das einzige katheterbasierte System zur Therapie der MK-Insuffizienz mit einer Marktzulassung sowohl für den europäischen als auch den US-amerikanischen Markt (siehe Anhang A.1) [246]. In der vierten und damit aktuellsten Produktgeneration umfasst die MitraClip™-Produktfamilie vier Implantatgrößen: NT, NTW, XTR und XTW. Die technischen Einzelheiten der Clipimplantate und die dazugehörigen Implantationssysteme werden im nachfolgenden Abschnitt vorgestellt.

Aufbau des MitraClip™-Systems

Das MitraClip™-System der vierten Produktgeneration besteht, wie in Abb. 17 dargestellt, aus fünf wesentlichen Bauteilen: dem Handstück für den Applikationskatheter, dem Handstück der steuerbaren Hülse, der steuerbaren Hülse und dem Applikationskatheter an dessen distalem Ende sich das Clipimplantat befindet. Sowohl die steuerbare Hülse als auch der Schaft des Applikationskatheters weisen einen Außendurchmesser von 5,33 mm (16 Fr) auf. Zur Reduktion der mechanischen Reibung zwischen dem Kathetersystem und den anatomischen Strukturen sind die im Blutkontakt stehenden Oberflächen der steuerbaren Hülse und des Applikationskatheters hydrophil beschichtet.

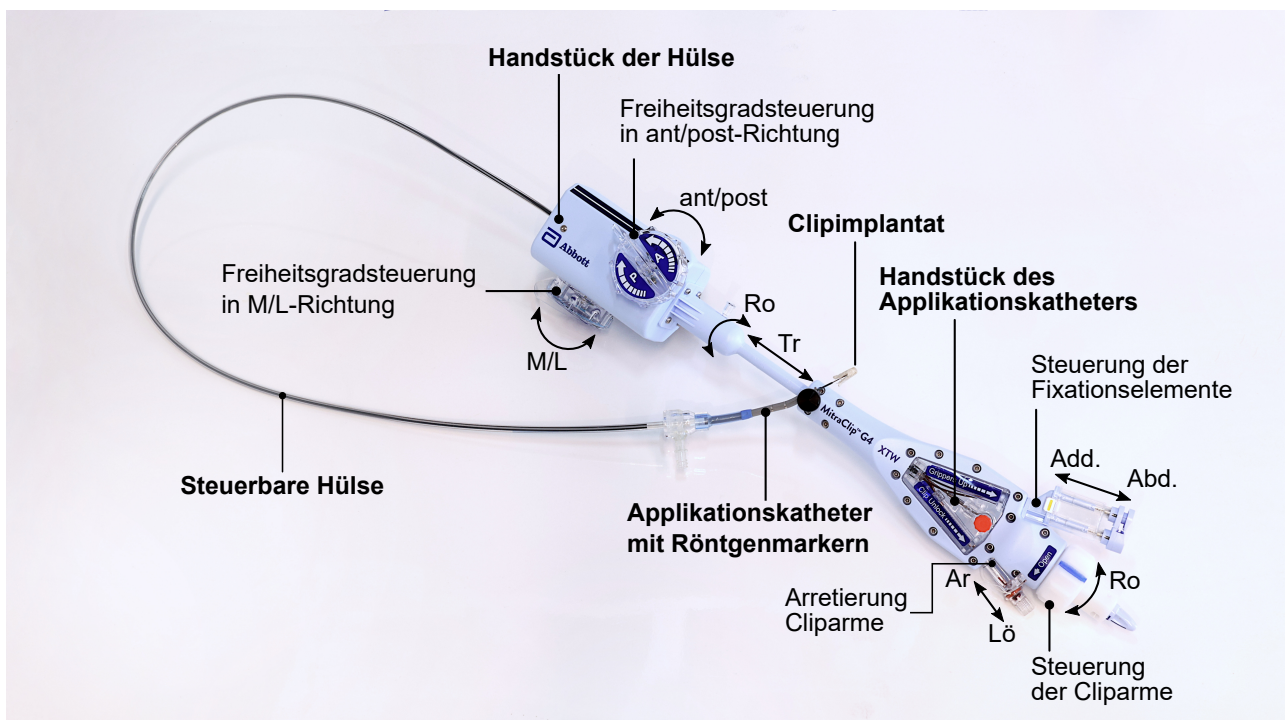


Abb. 17: Eigene Darstellung des Applikationssystems des MitraClip™ XTW (Abbott, USA): Abd./Add.: Abduktion/Adduktion, ant/post: anterior/posterior, Ar/Lö: arretieren/lösen, M/L: medial/lateral, Tr/Ro: Translation/Rotation.

Die für die optimale Positionierung und Ausrichtung des Clipimplantates notwendigen Rotations- und Translationsfreiheitsgrade werden mithilfe eines triaxialen Kathetersystems bedient (siehe Abb. 17). Dabei ermöglichen die beiden Bedieneinheiten am Handstück der Hülse die Manövrierbarkeit sowohl in anteriorer/posteriorer-Richtung als auch in medialer/lateraler-Richtung. Darüber hinaus kann durch rotatorische und translatorische Relativbewegungen der Handstücke zueinander die für den Implantationsvorgang bedeutsame Rotation und Translation des Clipimplantates realisiert werden (siehe Abb. 17).

Das in Abb. 18 dargestellte Clipimplantat besteht aus zwei gelenkig miteinander verbundenen Cliparmen, einem pseudoelastischen Fixationselement und einem Schließmechanismus. Kernelement des Clipimplantates ist ein U-förmig gelagertes Fixationselement, welches in der ersten Produktgeneration aus Elgiloy und seit der zweiten Produktgeneration aus dem Werkstoff Nitinol gefertigt wird (vgl. Abb. 18). Um die postprozedurale Einheilung zu beschleunigen, sind die Fixationselemente mit einem Polyethylenterephthalat (PET)-Gewebe ummantelt (vgl. Abb. 19) [247]. Das Fixationselement verfügt über zweireihig angeordnete Fixationsdorne, welche durch die Perforation der atrialen MK-Segelseite die Verankerung des Clipimplantates in den MK-Segeln ermöglichen (siehe Abb. 19). In der unbelasteten Neutralstellung beträgt der Öffnungswinkel der Arme des Fixationselementes ca. 175°.

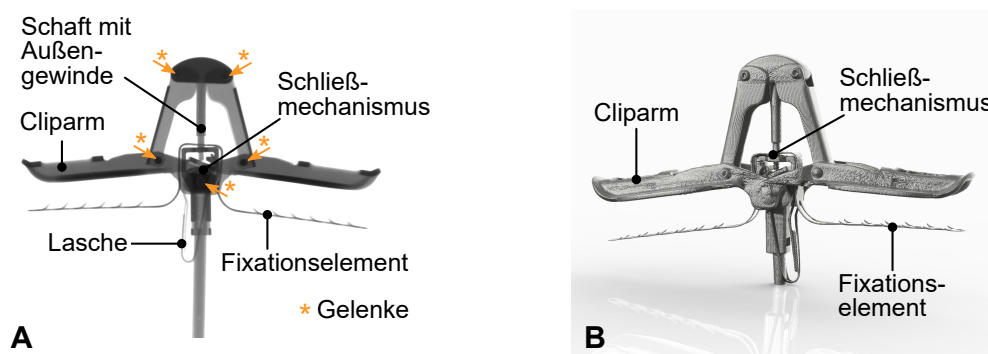


Abb. 18: Übersichtsdarstellung des MitraClip™ XTW (Abbott, USA) mit geöffneten Cliparmen und dem Fixationselement in der Neutralstellung; A: Projektionsansicht und B: rekonstruiertes 3D-Modell aus eigenen computertomografischen Untersuchungen.

Die für den Implantationsvorgang elementare Adduktions- bzw. Abduktionsbewegung beider Arme des Fixationselementes wird durch zwei Drähte, die durch das Fixationselement führen, gesteuert (siehe Abb. 19 B). Diese verlaufen von dem Clipimplantat ausgehend durch das Lumen des Applikationskatheters bis in das dazugehörige Handstück. Wie in Abb. 17 dargestellt, erfolgt die stufenlose Steuerung der Arme des Fixationselementes durch Translationsbewegungen an der zugehörigen Steuereinheit. Die Adduktionsbewegung wird dabei durch die Aufbringung von Zugkräften an der Steuereinheit realisiert. Im Gegensatz dazu ist die Abduktionsbewegung eine passive Bewegung, welche aus den Rückstellkräften des pseudoelastischen Nitinols resultiert.

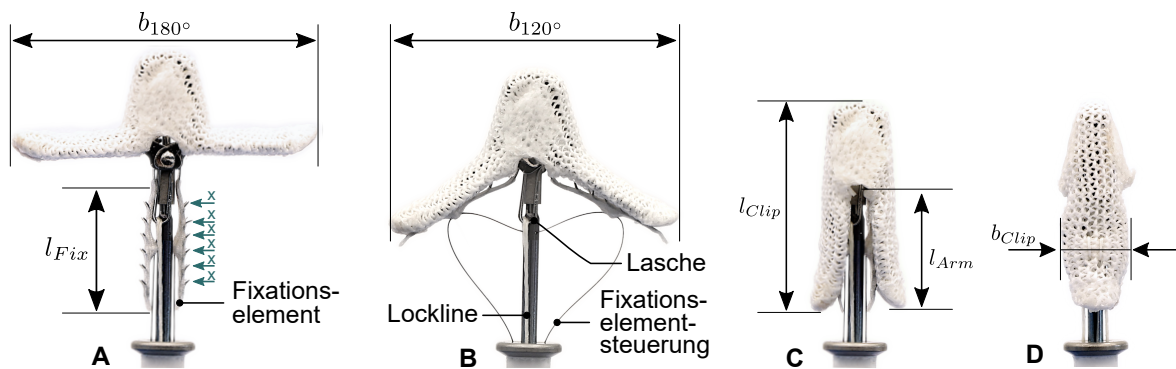


Abb. 19: Darstellung des MitraClip™ XTW (Abbott, USA) mit eigenen Makroaufnahmen. A: Länge des Fixationselementes (l_{Fix}), Clipbreite (b_{180°) bei einem Öffnungswinkel von 180° ; Fixationsdorne sind mit (x) gekennzeichnet; **B:** Clipbreite (b_{120°) bei einem Öffnungswinkel von 120° ; **C, D:** Gesamtlänge (l_{Clip}), Clipbreite (b_{Clip}) sowie Cliparmlänge (l_{Arm}).

Während bei älteren Produktgenerationen jeweils nur eine symmetrische Betätigung der Arme des Fixationselementes möglich gewesen ist, können die Arme des Fixationselementes in der vierten Produktgeneration unabhängig voneinander gesteuert werden. Diese Produktneuerung erlaubt das unabhängige Greifen bzw. Lösen beider MK-Segel und vereinfacht dadurch den Implantationsvorgang erheblich.

Der in Abb. 18 dargestellte Schließmechanismus ermöglicht die anwendergesteuerte Arretierung der Cliparme. Diese Steuerung erfolgt mithilfe einer am Schließmechanismus angebrachten Lasche durch welche chirurgisches Nahtmaterial, die sogenannte Lockline, geführt ist. Analog zu den Drähten zur Steuerung der Fixationselemente verläuft auch die Lockline durch das Lumen des Applikationskatheters bis in das dazugehörige Handstück. Im unbelasteten Zustand dient der Schließmechanismus der Arretierung der Cliparme, z. B. während der Überprüfung der korrekten Implantationsposition oder nach dem finalen Ablösen des Clipimplantates vom Kathetersystem. Erst durch die Aufbringung adäquater Zugkräfte wird der Schließmechanismus entriegelt und eine Rotation der Cliparme möglich.

Bereits seit der ersten Produktgeneration werden die rotierbaren Cliparme aus einer Cobalt-Chrom Legierung gefertigt, welche wie auch die Fixationselemente mit einem PET-Gewebe ummantelt sind [247]. Das Öffnen und Schließen der Cliparme erfolgt durch eine Rotationsbewegung der entsprechenden Steuereinheit am Handstück des Applikationskatheters (siehe Abb. 17). Die Verankerung des Clipimplantates im anterioren und posterioren MK-Segel erfolgt, wie in Abb. 15 dargestellt, durch die Einspannung der MK-Segel zwischen den Fixationselementen auf der atrialen und den Cliparmen auf der ventrikulären MK-Segelseite. In diesem initialen Zustand basiert die Fixation der MK-Segel im Wesentlichen auf der Perforation der MK-Segel durch die Dorne des Fixationselementes (siehe Abb. 19 A). Um die für die Reduktion der MK-Insuffizienz notwendige Koaptation der MK-Segel zu erreichen, erfolgt nach der Fixierung der MK-Segel eine aktive Adduktionsbewegung der Cliparme.

Durch die erzwungene Auslenkung des Fixationselementes aus seiner Neutralstellung resultiert zusätzliche eine Flächenpressung, welche die Fixierung der MK-Segel innerhalb des Clipimplantates garantiert.

Die korrekte Positionierung des Clipimplantates wird anschließend mithilfe bildgebender Verfahren, wie der Fluoroskopie und der transösophagealen Echokardiografie untersucht. Falls es klinisch erforderlich ist, kann das Clipimplantat sowohl repositioniert als auch vollständig zurückgezogen werden. Sobald das Clipimplantat in seiner bestimmungsgemäßen Position fixiert worden ist, werden sowohl die Drähte zur Steuerung der Arme des Fixationselementes als auch die Lockline zur Steuerung des Schließmechanismus entfernt und das gesamte Kathetersystem zurückgezogen. Entsprechend der klinischen Notwendigkeit können im Anschluss weitere Clipimplantate zur Therapie der MK-Insuffizienz eingesetzt werden.

Geometrieparameter der verfügbaren MitraClip™-Implantatdesigns

Seit der Inverkehrbringung der aktuellen, vierten Produktgeneration stehen vier MitraClip™-Implantatdesigns für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Diese unterscheiden sich geometrisch hinsichtlich der Länge und der Breite der Cliparme (siehe Tab. 6). Die charakteristischen Geometrieparameter, der im Rahmen dieser Arbeit sowohl in *in vitro* als auch in *in silico* charakterisierten Implantate sind in Abb. 18 und Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6: Charakteristische Größen der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten MitraClip™-Implantate (MC) (Abbott, USA). m_{Clip} : Clipmasse, n_{Dorne} : Anzahl der Dorne, die übrigen Bezeichnungen ergeben sich aus Abb. 19.

	MC NT	MC XTR	MC NTW	MC XTW
b_{Clip}	3,3 mm	3,3 mm	5,2 mm	5,2 mm
b_{180°	20,0 mm	24,7 mm	20,0 mm	24,7 mm
b_{120°	18,8 mm	22,6 mm	18,8 mm	22,6 mm
l_{Clip}	14,3 mm	16,8 mm	14,3 mm	16,8 mm
l_{Arm}	8,4 mm	11,0 mm	8,4 mm	11,0 mm
l_{Fix}	8,1 mm	10,5 mm	8,1 mm	10,5 mm
m_{Clip}	0,525 g	0,577 g	0,574 g	0,662 g
n_{Dorne}	16	24	16	24

Das MitraClip™ NT-Design steht bereits seit der ersten Produktgeneration zur Verfügung und weist eine Clipbreite (l_{Clip}) von 3,3 mm und eine Armlänge (l_{Arm}) von 8,4 mm auf. Im Jahr 2018 ist mit dem MitraClip™ XTR ein zusätzliches Design mit längeren Cliparmen in Verkehr gebracht worden. Dieses besitzt die gleiche Clipbreite wie der MitraClip™ NT, ist mit einer Cliplänge von 16,8 mm allerdings 2,5 mm länger als dieser. Durch die zusätzliche Einführung der MitraClip™ NTW und XTW in der vierten Produktgeneration im Jahr 2019 stehen neben den Clipimplantatdesigns mit einer Clipbreite von 3,3 mm zusätzlich auch Implantate mit einer Clipbreite von 5,2 mm zur Verfügung.

Patentsituation

Das MitraClip™-System ist ursprünglich von Evalve Inc. (Menlo Park, USA) entwickelt und patentiert worden. Im Jahr 2009 hat Abbott das Unternehmen Evalve Inc. und damit auch dessen Patente erworben [248]. Die wesentlichen Schutzansprüche von Abbott sowohl hinsichtlich des Kathetersystems als auch bezüglich des Verankerungs- und Koaptationskonzeptes des Clipimplantates ergeben sich aus einer Patentfamilie aus der bislang 58 erteilte Patente hervorgegangen sind. Obwohl der Patentschutz einzelner Patente bereits abgelaufen ist, besteht aufgrund des aktiven Patentstatus weiterer Patentschriften dieser Patentfamilie aktuell kein *Freedom to operate*. Eine Auswahl zentraler Patente ist in Tab. 7 dargestellt.

Tab. 7: Wesentliche Patentschriften des MitraClip™-Systems, welche die Schutzansprüche von Abbott begründen.

Patent / Inhaber	Erteilung	Name	Beschreibung
US 6,629,534 B1* Evalve, Inc. (Abbott)	07.10.2003	Methods and Apparatus for cardiac Valve Repair	Kompendium von Verfahren zur endovaskulären Reparatur von Herzklappen
US 6,752,813 B2* Evalve, Inc. (Abbott)	22.04.2004	Methods and Devices for capturing and fixing Leaflets in Valve Repair	Beschreibung von Methoden zur Fixierung von Herzklappenstrukturen
US 7,655,015 B2* Evalve, Inc. (Abbott)	02.02.2010	Fixation Devices, Systems and Methods for engaging Tissue	Beschreibung des gesamten MitraClip™-Systems inkl. Delivery-System
US 7,736,388 B2 Evalve Inc. (Abbott)	15.06.2010	Fixation Devices, Systems und Methods for engaging Tissue	Erweiterung des Patents US 7,655,015 B2 um zusätzl. Schutzansprüche

*Patentschutz bereits abgelaufen

Studienlage

Das MitraClip™-System ist das einzige katheterbasierte MK-Reparaturverfahren, welches in randomisierten, multizentrischen, klinischen Studien im direkten Vergleich zum chirurgischen Herzklappenersatz, der chirurgischen Herzklappenrekonstruktion [27, 28, 249], sowie der medikamentösen Therapie [29, 30, 42, 250] untersucht worden ist [23, 36–38, 41]. Die wesentlichen klinischen Studien und relevanten Register sind in Abb. 20 dargestellt. Ein Meilenstein der aktuellen klinischen Evidenz der MitraClip™-Therapie war die Veröffentlichung der Daten der EVEREST II Studie (engl. Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study). In dieser Studie wurde erstmals die interventionelle MitraClip™-Therapie mit der konventionell-chirurgischen Therapie verglichen [27]. Es konnte gezeigt werden, dass das zu diesem Zeitpunkt in der klinischen Praxis neuartige MitraClip™-Verfahren einerseits Vorteile bezüglich der prozeduralen Sicherheit, andererseits aber auch Nachteile hinsichtlich der klinischen

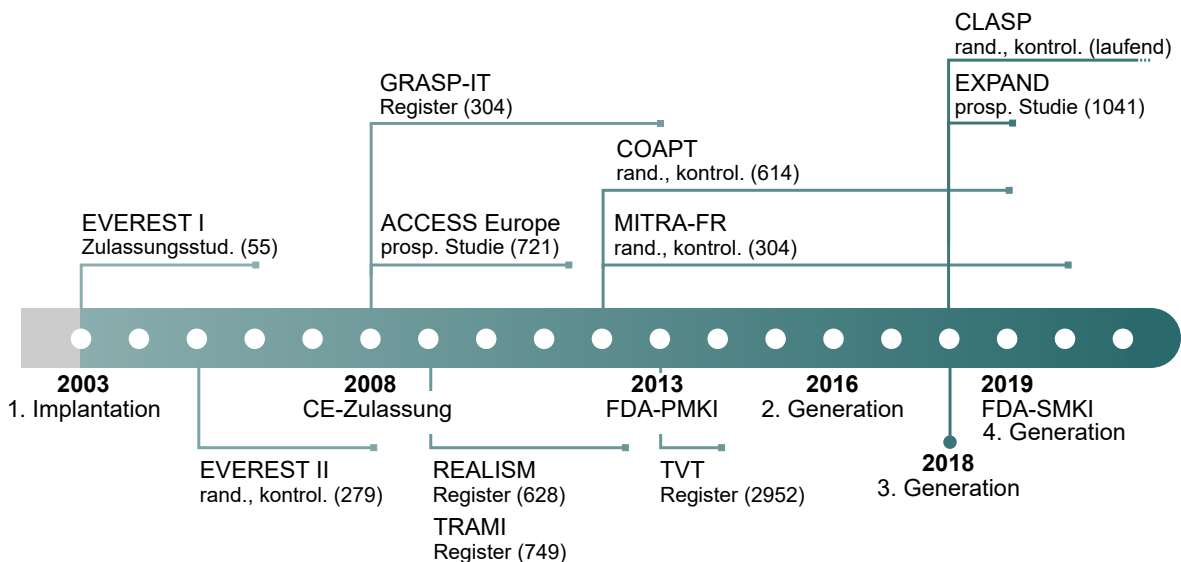


Abb. 20: Einordnung von Zulassungsphasen, Produktgenerationen und wesentlichen klinischen Studien des MitraClip™- Systems. Dargestellt sind sowohl Register- als auch prospektive, randomisierte und kontrollierte Zulassungsstudien für den Zeitraum von 2003 bis 2021. Die Anzahl der in den Studien und Register eingeschlossenen Personen ist in Klammern angegeben; PMKI/SMKI: primäre/sekundäre MK-Insuffizienz; mit Daten aus [27–30, 36, 37, 249–256]

Effektivität aufweist. Während sich die Unterlegenheit hinsichtlich der klinischen Effektivität z. T. durch die geringe Erfahrung des klinischen Personals und die Patientenselektion begründen lässt, verbleibt aus heutiger Perspektive vor allem die Erkenntnis, dass nicht nur die primäre, sondern auch die sekundäre MK-Insuffizienz interventionell therapiert werden kann [27, 38, 244, 257]. Auf Grundlage der Ergebnisse der EVEREST I/II Studien erhielt das MitraClip™-System im Jahr 2008 die Zulassung für den europäischen Markt [230].

Basierend auf den klinischen Erfahrungen der Therapie von mehr als 2000 Patientinnen und Patienten in der prospektiven ACCESS-Europe-Studie, sowie den Registern GRASP-IT (engl. Getting Reduction of mitral InSufficiency by Percutaneous clip implantation in Italy), REALISM (engl. Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip™-System) und TRAMI (engl. Transcatheter Mitral valve Interventions) erfolgte im Jahr 2013 die eingeschränkte Zulassung des MitraClip™-Systems durch die FDA [36, 37]. Diese ermöglichte zunächst ausschließlich die Therapie inoperabler Patientinnen und Patienten mit primärer MK-Insuffizienz [258].

Ein weiterer Meilenstein der klinischen Evidenzbildung sind die im Jahr 2018 veröffentlichten Daten der MITRA-FR und COAPT-Studie (engl. Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation) [29, 30]. Obwohl in beiden Studien die klinische Leistungsfähigkeit der MitraClip™-Therapie mit der leitliniengerechten medikamentösen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit sekundärer MK-Insuffizienz verglichen worden ist, gibt es signifikante Unterschiede

in den Studienergebnissen. Während in der COAPT-Studie die Überlegenheit der interventionellen Therapie sowohl hinsichtlich der Rehospitalisierungsrate als auch der Mortalität nach einem Jahr gezeigt werden konnte, wurde in der MITRA-FR Studie kein signifikanter Unterschied in diesen Metriken festgestellt [29, 30].

In der Fachliteratur werden diese Studienergebnisse bis heute kontrovers diskutiert. Für detaillierte Informationen zur Einordnung der Studienergebnisse sei an dieser Stelle auf die Veröffentlichungen von Nishimura et al. [34], Praz et al. [259] Grayburn et al. [33], Yeo et al. [244] und Coats et al. [260] verwiesen. Konsens herrscht allerdings darüber, dass das Studiendesign sowohl hinsichtlich der Inklusionskriterien, als auch hinsichtlich der Schweregradbeurteilung der MK-Insuffizienz einen wesentlichen Beitrag zu den Differenzen der Studienergebnisse geliefert hat.

Zur Evaluierung der in den Jahren 2016 und 2018 inverkehrgebrachten zweiten und dritten Produktgeneration des MitraClip™-Systems wurde die EXPAND-Studie konzeptioniert. In dieser konnte gezeigt werden, dass die Optimierung des Kathetersystems und die Entwicklung eines längeren Clipdesigns zu besseren klinischen Ergebnissen führen [254, 261]. Konkret wurde gezeigt, dass durch den Einsatz der dritten Produktgeneration in der Klinik sowohl das Risiko perioperativer MK-Segolverletzungen als auch das ungewollte Lösen mindestens eines MK-Segels deutlich reduziert werden konnte [254].

Indikationsstellung

Unter Berücksichtigung der verfügbaren klinischen Evidenz weisen sowohl die aktuellen europäischen als auch die US-amerikanischen Leitlinien auf die entscheidende Bedeutung der Patientenselektion für den Therapieerfolg des MitraClip™-Verfahrens hin. Diesen Leitlinien entsprechend erfolgt die Patientenselektion anhand echokardiografischer Größen und morphologischer Charakteristika [13–15]. Konkret ist die MitraClip™-Therapie bei symptomatischen, inoperablen Patientinnen und Patienten, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie eine hochgradige primäre oder sekundäre MK-Insuffizienz aufweisen und die in Tab. 8 aufgeführten morphologischen Voraussetzungen erfüllen, indiziert.

Tab. 8: Übersicht günstiger morphologischer Parameter für die Implantation des MitraClip™-Systems; modifiziert nach [9, 241, 262, 263].

Parameter	Optimum	Parameter	Optimum
Position d. Morphologie	zentral A2-P2	MK-Öffnungsfläche	≥ 4 cm ²
Kalzifizierung d. Greifzone	keine / gering	Länge post. MK-Segel	> 10 mm
Koaptationslänge	> 2 mm	Koaptationstiefe	< 11 mm
Prolapsbreite	< 10 mm	Prolapslänge	< 15 mm

3.3.3 PASCAL™-System

Mit der PASCAL™-Plattform (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) existiert ein weiteres Cliptherapie-Verfahren, welches im Jahr 2019 eine Zulassung für den europäischen Markt erhalten hat [9]. Seit der Erstimplantation des PASCAL™-Systems im Jahr 2016 sind bereits mehr als 1500 Patientinnen und Patienten mit diesem System versorgt worden [264]. Im Jahr 2020 wurde mit dem PASCAL™ Ace System eine zweite, schmalere Version der PASCAL™-Plattform erstmals im Menschen implantiert [265].

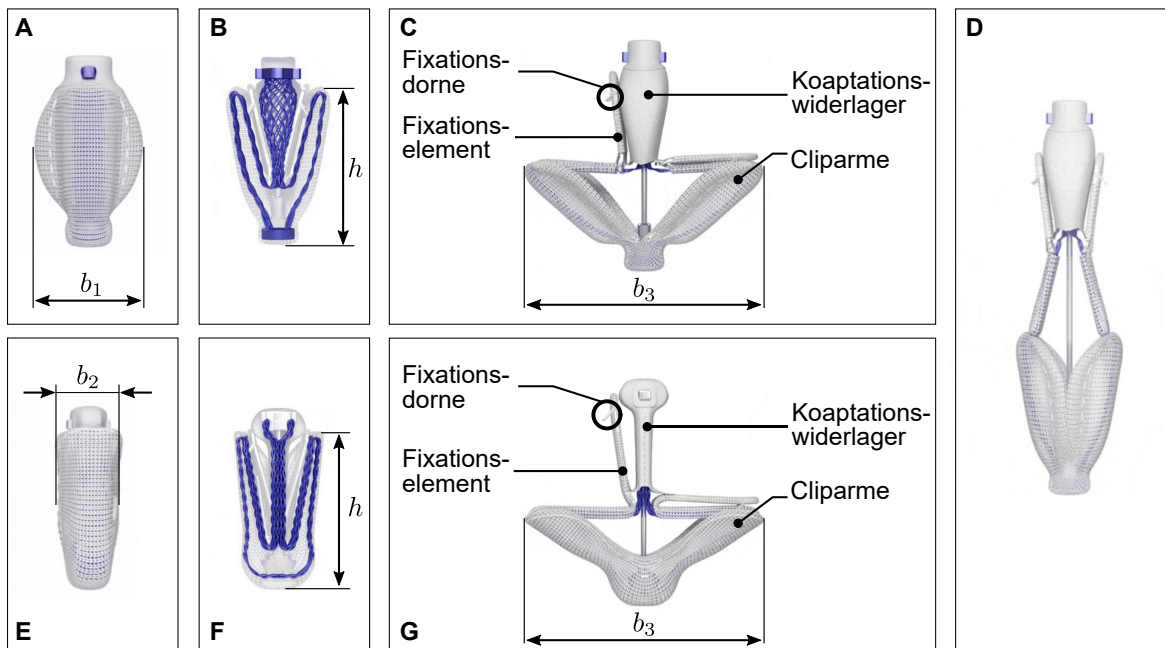


Abb. 21: Vergleichende Darstellung des PASCAL™ (A-D) und des PASCAL™ Ace Systems (E-G). Dargestellt sind beide Systeme im geschlossenen (A, B bzw. E, F), im geöffneten (C, G) und im elongierten Zustand (D). In B & F sind die Implantate in einer Schnittansicht dargestellt und die Nitinoldrähte farblich markiert (—); $h = 10$ mm, $b_1 = 10$ mm, $b_2 = 6$ mm, $b_3 = 25$ mm; reproduziert mit der Erlaubnis von Edwards Lifesciences.

Aufbau des PASCAL™-Systems

Analog zum MitraClip™-System besteht auch das PASCAL™-System aus drei wesentlichen Komponenten: dem Clipimplantat, einem steuerbaren, triaxialen Kathetersystem und einem Delivery System, welches das Manövrieren des Katheters sowie das Öffnen und Schließen des Implantates ermöglicht [266]. Im Gegensatz zum MitraClip™ weisen die Implantate der PASCAL™-Plattform neben zwei Cliparmen und unabhängig voneinander steuerbaren Fixationselementen ein Koaptationswiderlager in zentraler Position auf. Wie in Abb. 21 dargestellt, sind die Cliparme beider PASCAL™-Systeme mit einer Cliparmbreite von $b_1 = 10$ mm (PASCAL™) und $b_2 = 6$ mm (PASCAL™ Ace) breiter als die der MitraClip™-Implantate (vgl. Abb. 19 und Tab. 6).

Gefertigt sind sowohl das PASCAL™- als auch das PASCAL™Ace-System aus gewundenen Nitinoldrähnten (vgl. Abb. 21). Die pseudoelastischen Eigenschaften des Werkstoffes Nitinol ermöglichen dabei das passive Schließen bzw. die Adduktionsbewegung des Clipimplantates.

Studienlage

Aufgrund der Neuheit der PASCAL™-Plattform existieren im Vergleich zum MitraClip™-System bislang nur wenige klinische Studien. Die aktuelle klinische Evidenz fußt im Wesentlichen auf den Ergebnissen der CLASP Registerstudie (Edwards PASCAL TrAnScatheter Mitral Valve RePair System Study), einer multizentrischen Studie von Mauri et al. und der aktuell laufenden CLASP IID/IIF Studie [264, 266].

In der einarmigen CLASP Registerstudie wurden 109 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen ca. $\frac{1}{3}$ eine primäre und $\frac{2}{3}$ eine sekundäre MK-Insuffizienz aufwiesen [267]. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 92 % und die Reduktion der MK-Insuffizienz auf Grad ≤ 1 bzw. ≤ 2 betrug 82 % bzw. 100 % [267]. In der Studie von Mauri et al. wurden 309 Patientinnen und Patienten mit primärer, sekundärer und kombinierter Pathologie therapiert. Berichtet wurde eine klinische Erfolgsrate von ca. 87 % und eine 30-Tage Mortalitätsrate von 2 % [268].

Im Rahmen der aktuell laufenden CLASP IID/IIF Studie wird das PASCAL™-System erstmals direkt mit dem MitraClip™-System verglichen [269, 270]. Die ersten veröffentlichten Studienergebnisse von 38 Patientinnen und Patienten (16 MitraClip™, 22 PASCAL™) haben die hohe prozedurale Sicherheit beim Einsatz der Cliptherapie-Systeme bestätigt. Die verfügbaren Daten zeigen allerdings keine signifikanten Unterschiede beider Cliptherapie-Systeme [269].

Indikationsstellung

Obwohl die klinische Studie zum direkten Vergleich des MitraClip™-Systems mit den Implantaten der PASCAL™-Plattform aktuell noch läuft, zeigen initiale klinische Untersuchungen bereits, dass die PASCAL™-Plattform die Therapie von Patienten anatomien ermöglicht, welche nicht für die Implantation mittels MitraClip™ geeignet sind [269]. Aufgrund der deutlich größeren Clipbreite und dem zentralen Koaptationswiderlagers ist der Einsatz dieses Clipimplantatsystems auch für Patientinnen und Patienten mit geringer posteriorer MK-Segelhöhe und großem Prolapsspalt (> 10 mm) geeignet [241].

3.4 Anforderungen an innovative Clipimplantate

Durch die Entwicklung und Inverkehrbringung von Clipimplantaten, wie z. B. dem Mitra-Clip™-System im Jahr 2008, konnte das Spektrum zur Therapie der MK-Insuffizienz insbesondere für mit konventionell-chirurgischen Verfahren inoperablen Patientinnen und Patienten mit primärer und sekundärer MK-Insuffizienz deutlich erweitert werden (vgl. Abb. 13). In umfangreichen klinischen Studien und Registern wurde sowohl die hohe prozedurale Sicherheit der Cliptherapie-Verfahren als auch die erfolgreiche postprozedurale Reduktion der Symptomatik und des Schweregrades gezeigt [15, 36–38, 43, 221, 225–229, 261, 267–269, 271–278].

Obwohl die implantatinduzierten Komplikationsraten gering sind, wird in klinischen und einzelnen Fallstudien von den folgenden implantatinduzierten Komplikationen berichtet:

- periprozedurale Läsion der MK-Segel [254, 261, 279, 280];
- Ablösung des Clipimplantates von mind. einem MK-Segel [261, 268, 279, 281–283],
- vollständige Embolisation des Clipimplantates [284–286];
- Auftreten implantatinduzierter MK-Stenosen [207, 208, 241, 253, 281, 287–289].

Aufgrund der Neuheit der Clipimplantate und des hohen Operationsrisikos der damit versorgten Patientinnen und Patienten, liegen aktuell nur wenige Daten zum mittel- und langfristigen Therapieerfolg bzw. dem Einfluss der Clipimplantate auf den MK-Apparat vor [36, 37]. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen klinischen Leitlinien wider, welche den Einsatz von Cliptherapie-Systemen bislang nur in einem engbegrenzten Indikationsbereich für ausgewählte Patientenkollektive empfehlen (vgl. Kap. 3.3.2) [13, 15].

Durch die Neuentwicklung von Cliptherapie-Systemen, wie z. B. der PASCAL™-Plattform und der Weiterentwicklung bestehender Cliptherapie-Systeme können zunehmend auch komplexe, pathophysiologisch veränderte Anatomien erfolgreich therapiert werden [241]. Insbesondere die Einführung von Clipimplantatdesigns mit längeren und/oder breiteren Cliparmen haben das Anwendungsspektrum der Cliptherapie erheblich erweitert.

Daten zur Quantifizierung des biomechanischen Einflusses der aktuellen Generation der Clipimplantate sowie zur Implantation von mehr als einem Clipimplantat, wie sie in dieser Arbeit vorgestellt werden, existierten bisher allerdings noch nicht. Basierend auf den in diesem Kapitel formulierten Leistungen und Grenzen aktueller Cliptherapie-Systeme werden in Tab. 9 die wesentlichen Anforderungen an Cliptherapie-Systeme zusammengefasst.

Unabhängig von den eingesetzten Clipimplantatsystemen zeigen klinische Studien, dass die Implantationsstrategie von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg ist. Unter

Tab. 9: Anforderungen an Clipimplantatsysteme zur Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.

Allgemeine Anforderungen

- Bio- und Hämkompatibilität
 - Reduktion der MK-Insuffizienz (mind. auf Grad 2+) ohne implantatinduzierte MK-Stenose
 - Therapie der MK-Insuffizienz ohne Beeinträchtigung der Physiologie des linken Herzens
 - optimale Sichtbarkeit mit etablierten bildgebenden Verfahren wie z. B. der Fluoroskopie
-

Anforderungen an das Applikationssystem

- variable, triaxiale Manövrierbarkeit
 - geringer Durchmesser des Applikationssystems (< 16 Fr)
-

Anforderungen an das Clipimplantat

- Repositionierbarkeit, Rückholbarkeit
 - sichere Verankerung in den MK-Segeln
 - Verfügbarkeit variierender Clipimplantatdesigns (Breite, Länge)
 - Dauerfestigkeit aller mechanischen Komponenten
 - Vermeidung unphysiologischer Spannungsspitzen im MK-Apparat
-

Abwägung der erzielten Reduktion der MK-Insuffizienz auf der einen und der implantatinduzierten Steigerung des diastolischen Differenzdruckes auf der anderen Seite, wird in der klinischen Praxis häufig mehr als ein Clipimplantat eingesetzt [31, 260, 279, 290–294].

Da aktuell keine Verfahren zur sicheren präprozeduralen Vorhersage des hämodynamischen Einflusses der Clippositionierung vorhanden sind, kann dieser nur periprozedural ermittelt werden. Um sowohl variierende Clipimplantatdesigns als auch variierende Implantationsstrategien reproduzierbar und kennzahlbasiert untersuchen zu können, werden im Rahmen dieser Arbeit entsprechende *in vitro* und *in silico* Methoden entwickelt (siehe Kap. 4 und Kap. 5). Diese bieten die Möglichkeit bestehende Clipimplantatsysteme unter physiologischen Randbedingungen zu charakterisieren und den Einfluss variierender Designparameter in einer standardisierten Implantationsumgebung zu untersuchen. Darauf aufbauend können die Stärken und Schwächen aktueller Clipimplantatsysteme identifiziert und Schlussfolgerungen zu neuartigen Clipimplantatdesigns getroffen werden (vgl. Kap. 6).

4 Fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten – Entwicklung von *in vitro* Prüfmethoden und Ableitung von Kennzahlen

Die fluidmechanische Charakterisierung ist ein elementarer Bestandteil bei der Beurteilung der Funktionalität und Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten. Normative Anforderungen an Prüfmethoden zur fluidmechanischen Charakterisierung und zulassungsrelevante Bewertungskriterien von Clipimplantaten sind in der ISO 5910:2018 festgelegt [45]. Dort werden wesentliche Methoden für die Echtzeit-Funktionsprüfung unter pathophysiologischen Belastungssituationen und in adäquaten Implantationsumgebungen dargestellt.

Obwohl in der ISO 5910 Angaben hinsichtlich der zu erhebenden Prüfparameter inklusive entsprechenden Prüfparameterräumen gemacht werden, ist die konkrete technische Realisierung nicht vorgeschrieben [45]. Aus diesem Grund wird in diesem Kapitel zunächst das in dieser Arbeit eingesetzte *in vitro* Mitralklappenmodell und der Versuchsaufbau des fluidmechanischen Kreislaufmodells beschrieben (Kap. 4.1–4.2). Anschließend werden unter Bezugnahme auf klinisch relevante Aspekte und normative Vorgaben Prüfparameter zur fluidmechanischen Untersuchung von Clipimplantaten definiert (Kap. 4.4). Unter Berücksichtigung pathophysiologischer, prozedurspezifischer sowie strömungs- und strukturmechanischer Aspekte werden in Kap. 4.5 außerdem Kennzahlen zur Charakterisierung von Clipimplantaten abgeleitet (vgl. Kap. 2 und Kap. 3). Abschließend wird die Leistungsfähigkeit der entwickelten Prüfmethoden durch Benchmark-Untersuchungen aktueller klinischer Clipimplantate, dem MitraClip™ NT, NTW, XTR und XTW, demonstriert (Kap. 4.6 und Kap. 4.7).

4.1 *In vitro* Modell des Mitralklappenapparates

Trotz des erheblichen klinischen und kommerziellen Bedarfes zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten, konnten weltweit nur fünf Arbeitsgruppen identifiziert werden, welche bislang zu dieser Thematik wissenschaftliche Beiträge veröffentlicht haben [79, 295–298]. In ihren Untersuchungen greifen Yoganathan et al., Sturla et al., Gooden et al. und Jaworek et al. auf MK-Modelle tierischen Ursprunges zurück. Während Yoganathan et al. und Gooden et al. explantierte ovine und porkine MK-Apparate für die Untersuchungen präparierten, setzten Sturla et al. und Jaworek et al. explantierte, strukturell intakte, porkine Herzen ein [79, 295, 296, 298–304].

Eine stark abstrahierte artifizielle Alternative zu den tierischen MK-Modellen haben Jeyhani et al. veröffentlicht [297]. Diese besteht im Wesentlichen aus einem zylindrischen Grundkörper, der eine mit dem nativen MK-Anulus vergleichbare Grundfläche aufweist. Dieses *in vitro* MK-Modell verfügt allerdings weder über Sehnenfäden noch über Papillarmuskeln. Um

das Prolabieren der MK-Segel während der LV-Systole zu verhindern, sind dünne Fäden in der MK-Modellebene gespannt. Für elaborierte fluidmechanische Untersuchungen unter pathophysiologischen Bedingungen ist dieses *in vitro* MK-Modell aufgrund der Vernachlässigung wichtiger anatomischer Strukturen, wie den Sehnenfäden, den Papillarmuskeln und dem MK-Anulus, allerdings nicht geeignet.

4.1.1 Anforderungen an *in vitro* Mitralklappenmodelle

In der für die Prüfung von Clipimplantaten relevanten Norm (ISO 5910) wird auf die Quantifizierung von Parametern von Herzklappenmodellen im Allgemeinen und MK-Modellen im Speziellen verzichtet [45]. Die Gestaltung der Implantationsumgebung soll allerdings derart erfolgen, dass kritische Aspekte der nativen Implantationsumgebung des relevanten Patientenkollektivs berücksichtigt werden. Konkret wird dabei die Geometrie der Implantationsumgebung, sowie die Berücksichtigung anatomischer Freiheitsgrade und physiologischer Interaktionen genannt. Um eine adäquate Korrelation der *in vitro* Untersuchungen mit den *in vivo* Bedingungen zu erzielen, müssen darüber hinaus auch die mechanischen Eigenschaften des *in vitro* MK-Modells mit denen humaner MK-Apparate vergleichbar sein.

Während die genannten Aspekte im Wesentlichen die *in vitro* - *in vivo* Korrelation des MK-Apparates adressieren, sind zusätzlich auch Faktoren zu berücksichtigen, welche die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse garantieren. In diesem Zusammenhang müssen die mechanischen Eigenschaften des MK-Modells während der fluidmechanischen Charakterisierung, welche in den experimentellen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit in der Größenordnung einiger tausend Herzzyklen lag, in erster Näherung konstant sein. Außerdem sollte zum Zweck der optimalen Vergleichbarkeit unterschiedlicher Clipimplantate die Möglichkeit bestehen, diese jeweils in geometrisch und mechanisch unmittelbar vergleichbaren Implantationsumgebungen zu untersuchen. Aufgrund der in Kap. 2 beschriebenen erheblichen Variabilität der klinischen Manifestation der MK-Insuffizienz, sollten *in vitro* MK-Modelle darüber hinaus in der Lage sein, variierende MK-Pathologien darzustellen. Dies ermöglicht insbesondere das Benchmarking existierender Implantatdesigns bzw. bildet die Grundlage für die Neuentwicklung von Implantatdesigns für spezifische MK-Pathologien.

4.1.2 Eigenschaften des eingesetzten *in vitro* Mitralklappenmodells

Um die in Kap. 4.1.1 definierten Anforderungen erfüllen zu können, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein artifizielles, *in vitro* MK-Modell (LifeLike BioTissue Inc., London, CAN) eingesetzt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die einzelnen Komponenten des *in vitro* MK-Modells vorgestellt und hinsichtlich ihrer Eignung als Implantationsumgebung für die fluiddynamische Charakterisierung von Clipimplantaten eingeordnet.

In Analogie zum humanen MK-Apparat verfügt das *in vitro* MK-Modell über einen kontinuierlichen MK-Segelapparat, einen MK-Anulus, Sehnenfäden und zwei Papillarmuskelkomplexe (siehe Abb. 22). Darüber hinaus sind jeweils die Ansätze des Atriums und des Ventrikels angedeutet. Der MK-Segelapparat wird durch die anterolaterale und posteromediale Kommissur in zwei asymmetrische MK-Segel unterteilt. Das posteriore MK-Segel weist dabei zwei Einkerbungen auf, welche eine Unterscheidung des anterolateralen (P1), zentralen (P2) und posteromedialen Segmentes (P3) ermöglichen (vgl. Abb. 22 B, C). Am basalen Ende laufen die MK-Segel in einen D-förmigen, leicht sattelförmigen MK-Anulus ein. Von den Papillarmuskelmodellen ausgehend inserieren zwei Sehnenfäden am freien Rand des anterioren MK-Segels, zwei Sehnenfäden im P2-Segment und jeweils ein Sehnenfaden im P1 bzw. P3-Segment. Von dort verlaufen diese durch die gesamte MK-Segelstruktur bis in den MK-Anulus und den Atriumansatz.

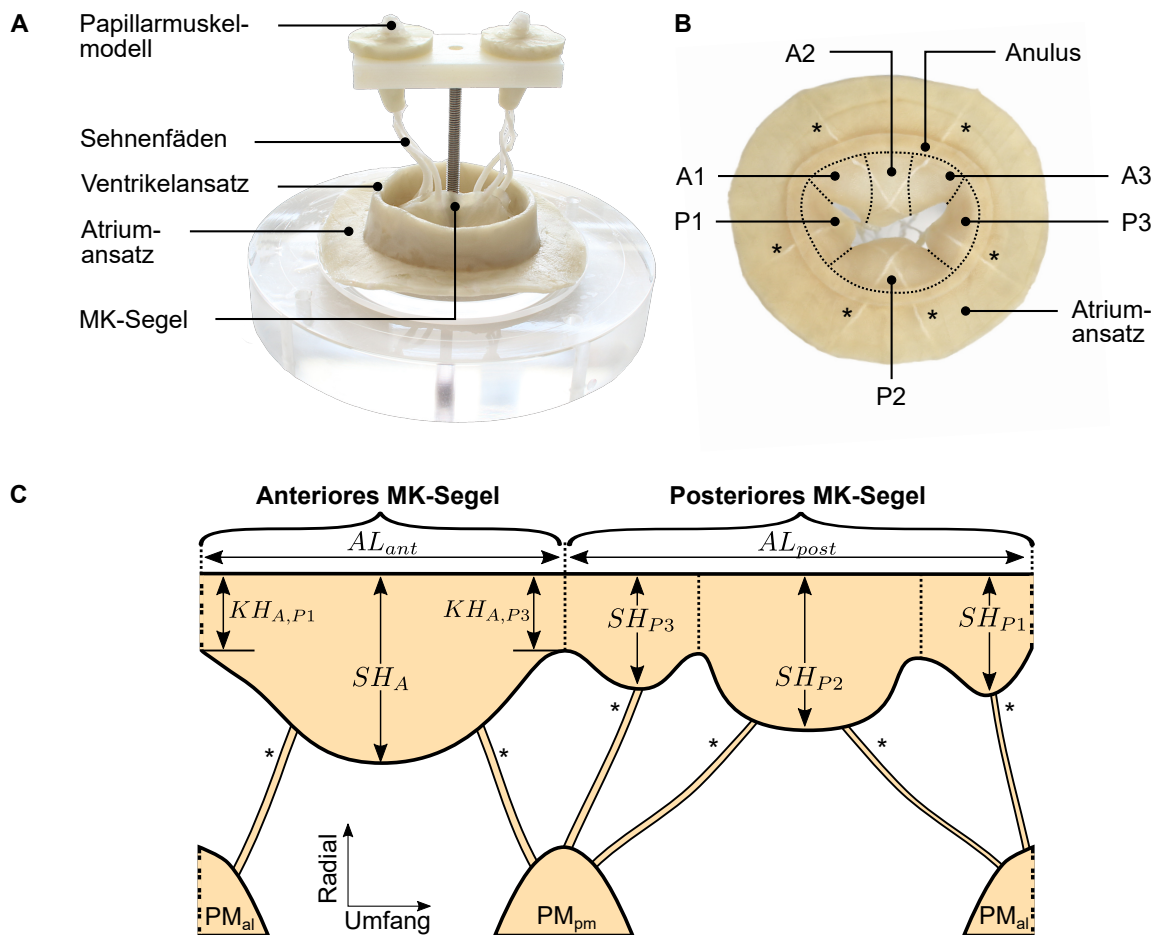


Abb. 22: Artifizielles *in vitro* Modell des MK-Apparates (LifeLike BioTissue Inc., CAN). **A:** Übersichtsdarstellung; **B:** Atriale Draufsicht mit den anterioren (A1–A3) und posterioren MK-Segelsegmenten (P1–P3), sowie den eingebetteten Sehnenfäden (*). **C:** Schema der MK-Segel, der Sehnenfäden (*) und der anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskeln ($PM_{al/pm}$). Abk.: MK-Segelsegmenthöhen (SH), MK-Anuluslänge (AL), Kommissurhöhe (KH).

Mitralklappensegel

Der in Tab. 10 dargestellte Vergleich der Geometrieparameter des *in vitro* MK-Modells mit Literaturdaten für native humane MK-Segel (vgl. Kap. 2.2) weist einen hohen Grad der Übereinstimmung auf. Insbesondere beim anterioren MK-Segel liegen alle betrachteten Parameter - die Segelsegmenthöhe, die Segeldicke und die Segelfläche - innerhalb des durch die Literaturdaten definierten Parameterraumes.

Tab. 10: Vergleich der Geometrieparameter des anterioren (ant) und posterioren (post) MK-Segels des *in vitro* MK-Modells mit Literaturdaten humaner MK-Apparate (vgl. Tab. 2); angegeben sind außerdem maximale absolute bzw. relative Abweichungen [116, 117, 128, 140–144].

	<i>In vitro</i> Modell	Human	Max. Abweichung (abs./rel.)
Segelsegmenthöhe			
SH_A	21,1 mm	18–24 mm	Innerhalb d. Literaturdaten
SH_{P1}	13,8 mm		
SH_{P2}	14,9 mm	11–14 mm	0,9 mm / 6 %
SH_{P3}	14,2 mm		
Segeldicke			
SD_{ant}	0,7–1,5 mm	0,7–2,4 mm	Innerhalb d. Literaturdaten
SD_{post}	0,8–1,7 mm	0,8–1,8 mm	Innerhalb d. Literaturdaten
Segelfläche			
SA_{ant}	492 mm ²	400–700 mm ²	Innerhalb d. Literaturdaten
SA_{post}	637 mm ²	200–650 mm ²	Innerhalb d. Literaturdaten
Kommissurhöhe			
$KH_{A/P1}$	10,1 mm	5–9 mm	1,1 mm / 12 %
$KH_{A/P3}$	9,9 mm		0,9 mm / 10 %

Bezeichnungen der Geometrieparameter entsprechend Abb. 22

Auch für das posteriore MK-Segel konnte eine gute Übereinstimmung der MK-Segeldicke und der MK-Segelfläche mit den Literaturdaten festgestellt werden. Einzig die Segelsegmenthöhe des P2-Segmentes ($SH_{P2} = 14,9$ mm) übersteigt die Literaturdaten um 0,9 mm bzw. 6%. Von entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang allerdings, dass das P2-Segment des *in vitro* MK-Modells die u.a. von Baldus et al. definierten Anforderungen an eine optimale MK-Morphologie für den Einsatz von Clipimplantaten erfüllt. Dementsprechend muss die P2-Segelsegmenthöhe mindestens 10 mm betragen, um für eine Cliptherapie geeignet zu sein (vgl. Tab. 8) [9, 282].

Deutliche Unterschiede ergeben sich bei der histologischen Betrachtung der MK-Segel. Aufgrund des vierschichtigen Aufbaues aus Strukturproteinen mit variierenden Faserausrichtungen weisen die beiden nativen humanen MK-Segel variierende anisotrope, nicht-lineare Werkstoffeigenschaften auf (vgl. Kap. 2.2.2, Abb. 6 und Tab. 11). Im Gegensatz dazu wurden für die MK-Segel des *in vitro* MK-Modells im Rahmen von uniaxialen Zugversuchen

isotrope nicht-lineare Werkstoffeigenschaften ermittelt. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen der MK-Segel erfolgt in Kap. 5.6.2.

Da das MK-Modell mittels eines Gussverfahrens aus einem Hydrogel gefertigt worden ist, weisen das anteriore und das posteriore MK-Segel im Gegensatz zu humanen MK-Segeln jeweils identische mechanische Eigenschaften auf. Der in Tab. 11 dargestellte Vergleich zeigt, dass die Tangentenmoduln des *in vitro* MK-Modells und der humanen MK-Segel in der gleichen Größenordnung liegen. Bei Dehnungen oberhalb von 60 % ist aber insbesondere das anteriore humane MK-Segel steifer, als die MK-Segel des *in vitro* MK-Modells.

Tab. 11: Vergleich der Tangentenmoduln für geringe und für hohe Dehnungen (TM_g und TM_h) der MK-Segel des *in vitro* MK-Modells mit humanen MK-Segeln [143].

	MK-Modell		Humane MK-Segel	
	TM_g in MPa	TM_h in MPa	TM_g in MPa	TM_h in MPa
Anterior				
Radial	0,30 ± 0,08	1,67 ± 0,41	0,199 ± 0,073	6,890 ± 2,262
Umfang			0,608 ± 0,305	12,820 ± 3,962
Posterior				
Radial	0,30 ± 0,08	1,67 ± 0,41	0,059 ± 0,020	0,594 ± 0,105
Umfang			0,180 ± 0,071	4,076 ± 0,765

Mitralklappenannulus

Bei dem nativen MK-Anulus handelt es sich um eine komplexe dreidimensionale Struktur, die aus Fett-, Binde- und kontraktilem Muskelgewebe besteht (vgl. Kap. 2.2.1) [102]. Die Kontraktilität der Muskelfasern ermöglicht die zyklische Vergrößerung und Verringerung der Anulusfläche während der Herzaktionen. In Folge sphinkterischer Kontraktionen und Relaxationen in der MK-Anulusebene sowie der Faltung um die kommissurale Achse variiert die MK-Anulusfläche während eines Herzzyklus um 20–34 % (vgl. Kap. 2.2.1) [102, 109, 118, 122–125]. In diesem Zusammenhang erreicht die MK-Anulusfläche während der LV-Systole ein Minimum und enddiastolisch ein Maximum. Die Geometrie des nativen Anulus ändert sich dabei von einer annähernd kreisrunden zu einer D-förmigen und in der atrioventrikulären Ebene sattelartigen Konfiguration [99, 125, 131, 305].

Da der aus einem synthetischen Hydrogel gefertigte MK-Anulus des *in vitro* MK-Modells über keine kontraktile Elemente verfügt, sind zyklische Konfigurationsänderungen weder in der Anulusebene noch in der atrioventrikulären Ebene möglich. Um den Einfluss der fehlenden Anuluskontraktilität zu minimieren, wurde für die fluidmechanischen Untersuchungen ein *in vitro* MK-Modell verwendet, dessen konstante MK-Anulusfläche sowohl die diastolische als auch die systolische MK-Anulusfläche des nativen MK-Anulus adäquat approximiert. Die Analyse der in Tab. 12 dargestellten Geometrieparameter zeigt dabei, dass das

ausgewählte *in vitro* MK-Modell sowohl hinsichtlich der MK-Anuluslänge (AL) als auch der planaren MK-Anulusfläche (AF) jeweils nur 2 % bzw. 3 % kleiner ist, als die für die LV-Diastole gemessenen Literaturwerte. Für die LV-Systole liegen die Werte der MK-Anulusfläche innerhalb des durch die Literaturdaten definierten Parameterraumes.

Tab. 12: Vergleich der Geometrieparameter des MK-Anulus des *in vitro* MK-Modells mit Literaturdaten für native, humane MK-Apparate (vgl. Tab. 1); angegeben sind außerdem maximale absolute bzw. relative Abweichungen [108, 109, 111, 113, 114, 116, 117, 123, 124, 128–133, 305, 306].

	<i>In vitro</i> Modell	Human	Max. Abweichung (abs./rel.)
MK-Anuluslänge			
AL_{dia}	90,7 mm	93 – 116 mm	2,3 mm / 2 %
AL_{sys}		80 – 107 mm	Innerhalb d. Literaturdaten
Planare MK-Anulusfläche			
AF_{dia}	680 mm ²	700 – 1100 mm ²	20 mm ² / 3 %
AF_{sys}		500 – 900 mm ²	Innerhalb d. Literaturdaten
MK-Anuluslänge / MK-Anulusfläche			
AL_{dia} / AF_{dia}	0,133 mm ⁻¹	0,105 – 0,133 mm ⁻¹	Innerhalb d. Literaturdaten
AL_{dia} / AF_{sys}		0,119 – 0,160 mm ⁻¹	Innerhalb d. Literaturdaten

Bezeichnungen der Geometrieparameter entsprechend Abb. 22

Als Surrogatparameter zur Quantifizierung der planaren MK-Anulusgeometrie wurde außerdem der Quotient der MK-Anuluslänge und der MK-Anulusfläche (AL/AF) ermittelt. Die Auswertung dieses Quotienten bestätigt die gute Approximation der MK-Anulusgeometrie, welche in dieser Form potenziell sowohl während der LV-Diastole als auch der LV-Systole vorliegen kann. Darüber hinaus deutet aber auch dieser Parameter darauf hin, dass die D-förmige Konfiguration des *in vitro* MK-Modells tendenziell eher der systolischen, als der diastolischen Konfiguration des nativen MK-Anulus entspricht.

Subvalvulärer Apparat

Im nativen humanen MK-Apparat dient die funktionelle Einheit aus Sehnenfäden und Papillarmuskeln einerseits der Homogenisierung auftretender Spannungen in den MK-Segeln und andererseits der Gewährleistung des kompetenten Öffnungs- und Schließvorganges (vgl. Kap. 2.2.3) [101, 135, 147, 166, 181, 184, 187]. In Analogie zum nativen humanen MK-Apparat verfügt das *in vitro* MK-Modell über je ein konisches Papillarmuskelmodell in anterolateraler bzw. posteromedialer Position [98, 162, 170, 181]. Im Gegensatz zu den vielfach verzweigten nativen Sehnenfäden, welche an unterschiedlichen Orten in die MK-Segel einlaufen, entspringen den beiden Papillarmuskelmodellen jeweils drei unverzweigte Sehnenfäden (vgl. Kap. 2.2.3). Diese inserieren jeweils am freien Rand der MK-Segel und verlaufen von dort radial in Richtung des MK-Anulus. Wie in Abb. 22 dargestellt, kreu-

zen sich dabei die in den MK-Segelsegmenten A2 und P2 eingebetteten Sehnenfäden auf halber Segelsegmenthöhe (siehe Abb. 22). Als Werkstoff der Sehnenfäden kommt synthetisches, polyfiles Nahtmaterial zum Einsatz.

In uniaxialen Zugversuchen konnte in Analogie zu nativen Sehnenfäden auch für die Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells ein anisotropes, nicht-lineares Werkstoffverhalten nachgewiesen werden (siehe Kap. 5.6.2, Abb. 48) [58, 166, 174, 178, 179]. Wie in Tab. 13 dargestellt, befinden sich sowohl die Durchmesser des *in vitro* MK-Modells als auch der ermittelte Tangentenmodul innerhalb des von Zuo et al. in uniaxialen Zugversuchen ermittelten Wertebereiches humaner Sehnenfäden (vgl. Tab. 13) [147, 174].

Tab. 13: Vergleich des Durchmessers D und des Tangentenmoduls TM der Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells mit humanen Sehnenfäden (vgl. Abb. 27) [174].

	MK-Modell	Human	
	anterior bzw. posterior	anterior	posterior
D in mm	$0,86 \pm 0,12$	$0,84 \pm 0,29$	$0,71 \pm 0,18$
TM in MPa	$186,50 \pm 4,94$	$329,57 \pm 227,76$	$387,67 \pm 289,55$

Um einerseits eine reproduzierbare Einspannung des subvalvulären MK-Apparates gewährleisten und andererseits variierende MK-Pathologien *in vitro* abbilden zu können, wurde der subvalvuläre MK-Apparat des *in vitro* MK-Modells modifiziert. In diesem Zusammenhang wurden zunächst die beiden Papillarmuskelmodelle entfernt und durch im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Sehnenfadenadapter ersetzt. Im Gegensatz zu den nativen Papillarmuskeln ist deren Abstand nicht a priori determiniert. Dies bietet die Voraussetzung die Position der Papillarmuskelkomplexe und damit auch die Ausrichtung der Sehnenfäden im Rahmen der fluidmechanischen Untersuchungen anzupassen und somit unterschiedliche pathophysiologische Szenarien darstellen zu können (vgl. Kap. 4.3).

Die einzelnen Sehnenfäden wurden anschließend mit polyfilem Nahtmaterial mit einer Länge von 150 mm verlängert (siehe Abb. 26). Trotz der geringen Anzahl der Sehnenfäden und deren uniformen Insertionsstellen konnten in den *in vitro* Untersuchungen durch die Aufbringung definierter Sehnenfadenvorspannungen sowohl ein suffizienter MK-Schluss als auch variierende pathologische MK-Segelkonfigurationen erzielt werden (vgl. Kap. 4.6.1). Es ist allerdings davon auszugehen, dass eine größere Anzahl von Sehnenfäden, welche an unterschiedlichen Orten auf der ventrikulären Seite der MK-Segel inserieren, sowohl das Öffnungs- und Schließverhalten beeinflussen, als auch die auftretenden mechanischen Spannungen und Dehnungen homogenisieren und reduzieren würden.

4.2 Auswahl des Testfluids für die fluidmechanischen *in vitro* Untersuchungen

Sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch in der ISO 5910 existieren variierende Ansätze zur Modellierung der rheologischen Eigenschaften von humanem Blut. Für eine zulassungsrelevante Prüfung von Clipimplantaten müssen dabei neben einer adäquaten *in vivo* - *in vitro* Korrelation u. a. auch die Verfügbarkeit und die Praktikabilität des Testfluids bei der *in vitro* Prüfung Berücksichtigung finden.

In hämorheologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass humanes Vollblut ein heterogenes, nicht-newtonsches, strukturviskoses Fluid ist, welches aus zwei Komponenten besteht: dem flüssigen Blutplasma und den im Blutplasma suspendierten zellulären Bestandteilen des Blutes [95, 307]. Die dynamische Viskosität η kann darüber hinaus als eine Funktion der lokalen Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$, der Viskosität des Blutplasmas sowie der Konzentration und Art der korpuskulären Bestandteile des Blutes ausgedrückt werden [307–313]. Wie in Abb. 23 schematisch dargestellt, weist humanes Vollblut insbesondere im Bereich kleiner Schergeschwindigkeiten ein ausgeprägtes nicht-newtonsches Fließverhalten auf.

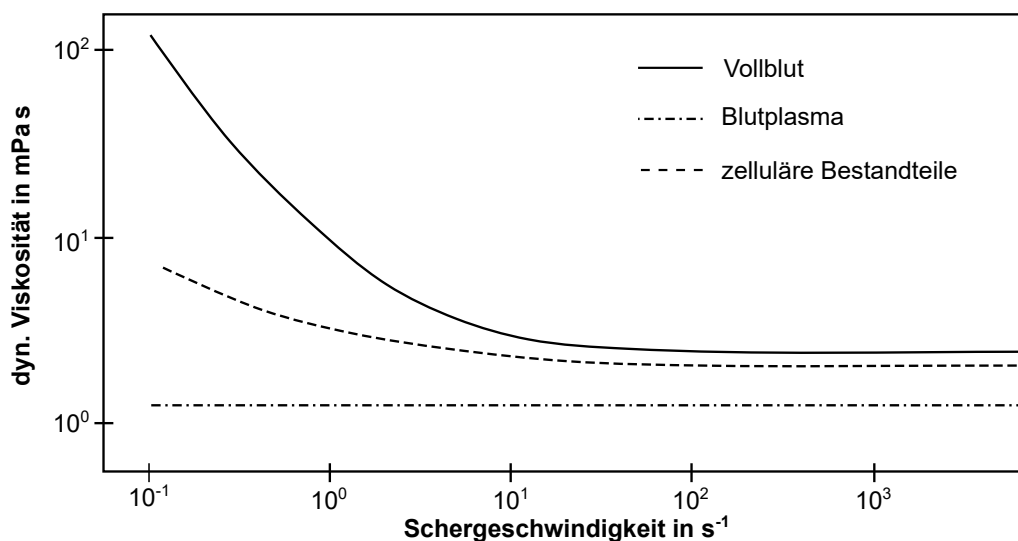


Abb. 23: Dynamische Viskosität des Vollblutes, des Blutplasmas und der zellulären Bestandteile des Blutes als Funktion der Schergeschwindigkeit; modifiziert nach [312, 314].

Oberhalb des Übergangsbereiches $\dot{\gamma} \in (100 \text{ s}^{-1}, 200 \text{ s}^{-1})$ dominieren die linearviskosen Strömungseigenschaften gegenüber den strukturviskosen Eigenschaften [308, 311, 312, 315, 316]. Bei einer Schergeschwindigkeit von 500 s^{-1} und einer Temperatur von 37°C beträgt die dynamische Viskosität humanen Blutes $3,5\text{--}4,0 \text{ mPa s}$ [297, 317–320].

Unterschiedliche *in vivo*, *in vitro* und *in silico* Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass die Berücksichtigung nicht-newtonscher Fluideigenschaften bei der Durchströmung der Herz-

klappen des linken Herzens einen Einfluss auf die Mikrozirkulation und hämorheologische Parameter, wie der Thrombose- oder Hämolyse neigung haben [321–323]. Bei der Charakterisierung der Hauptströmung und der durch die Interaktion mit dem strömenden Fluid beeinflussten Herzklappenkinematik sind die nicht-newtonschen Eigenschaften des Blutes allerdings vernachlässigbar klein [315, 321, 322, 324–336].

Der Einsatz von Natriumchlorid-Lösung (NaCl-Lösung) ist bei der *in vitro* Charakterisierung sowohl von Clipimplantaten als auch von Transkatheter-Aortenklappenprothesen weit verbreitet [46, 79, 300, 301, 303, 337–341]. Es existieren allerdings auch Ansätze bei denen die Viskosität des Prüfmediums durch den Einsatz von Wasser-Glycerin-Lösungen [297, 317, 319, 342], NaCl-Glycerin-Lösungen [343, 344] oder NaCl-Glycerin-Kaliumiodid-Lösungen [318] so eingestellt wird, dass diese näherungsweise der Viskosität von humanem Blut entspricht. Vergleichende experimentelle Untersuchungen von NaCl-Lösungen und viskositätsangepassten Prüffluiden haben gezeigt, dass der Einfluss der Viskosität auf strömungsmechanische Parameter klein gegenüber dem Einfluss von Implantatgröße und -design sind [337, 345, 346].

Da im Rahmen dieser Arbeit der Fokus auf der Charakterisierung der Hauptströmung und der Beurteilung der MK-Kinematik liegt, wird in Übereinstimmung mit der ISO 5910 als Prüfmedium 0,9%-ige NaCl-Lösung eingesetzt. Bei einer Temperatur von 37°C weist dieses newtonsche Fluid eine Dichte von 1000 kg m^{-3} und eine dynamische Viskosität von $0,703 \text{ mPa s}$ auf [347, 348].

4.3 Messprinzip und Versuchsaufbau des fluidmechanischen Kreislaufmodells

Zur fluidmechanischen *in vitro* Charakterisierung von Clipimplantaten unter Berücksichtigung pulsatiler, physiologischer bzw. pathologischer Druck- und Volumenstrombedingungen wurde das in Abb. 24 dargestellte fluidmechanische Kreislaufmodell (HDTi-6000, Biomedical Device Consultants and Laboratories, Wheat Ridge, USA) eingesetzt. Nachfolgend werden der Aufbau des fluidmechanischen Kreislaufmodells, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Prüfkammer und die für die fluidmechanische Charakterisierung wesentlichen messtechnischen Bauteile vorgestellt.

Versuchsaufbau des fluidmechanischen Kreislaufmodells

Das fluidmechanische Kreislaufmodell besteht aus zwei mittels einer flexiblen Membran gekoppelten Fluidstrecken: der Aktuatorstrecke und der Prüfstrecke (siehe Abb. 24). Die Aktuatorstrecke wird durch eine Reihenschaltung aus einer Hubkolbenpumpe (PD-1100, Biomedical Device Consultants and Laboratories (BDC), Wheat Ridge, USA), zwei justierbaren

Compliance-Kammern und einem Strömungswiderstand realisiert. In Analogie zum nativen kardiovaskulären System können damit sowohl die kontraktile Eigenschaften des Ventrikels und der Gefäße, als auch *in vivo* Strömungswiderstände *in vitro* dargestellt werden.

Die periodisch oszillierende, translatorische Hubbewegung des Kolbens ermöglicht die Generierung des pulsatilem Volumenstromes. Durch die Definition der Kolbenposition in Abhängigkeit von der Zeit, in Form einer modifizierten Sinus-Funktion, kann sowohl die relative Systolen- bzw. Diastolendauer, als auch das Schlagvolumen und die Schlagfrequenz eingestellt werden. In Analogie zu den Phasen des Herzzyklus kann damit sowohl der anterograde systolische als auch der retrograde diastolische Volumenstrom durch das MK-Modell *in vitro* abgebildet werden (vgl. Kap. 2.1 und Abb. 9). Mit der eingesetzten Pumpenkonfiguration können pathophysiologische, kardiovaskuläre Szenarien mit mittleren Volumenströmen von $0 - 10 \text{ l min}^{-1}$, Frequenzen von $2 - 240 \text{ BPM}$ und einem maximalen Pumpvolumen von 290 ml bei einer Frequenz von 60 BPM abgebildet werden.

Die Prüfstrecke repräsentiert das linke Herz und die vaskuläre Peripherie. Die wesentlichen Bestandteile sind die Prüfkammer mit dem MK-Modell und die drei miteinander verbundenen Fluidkammern: die ventrikuläre, aortale und atriale Fluidkammer, welche jeweils mit 3 l , 7 l bzw. 11 l Testfluid gefüllt werden (siehe Abb. 24 und Abb. 25).

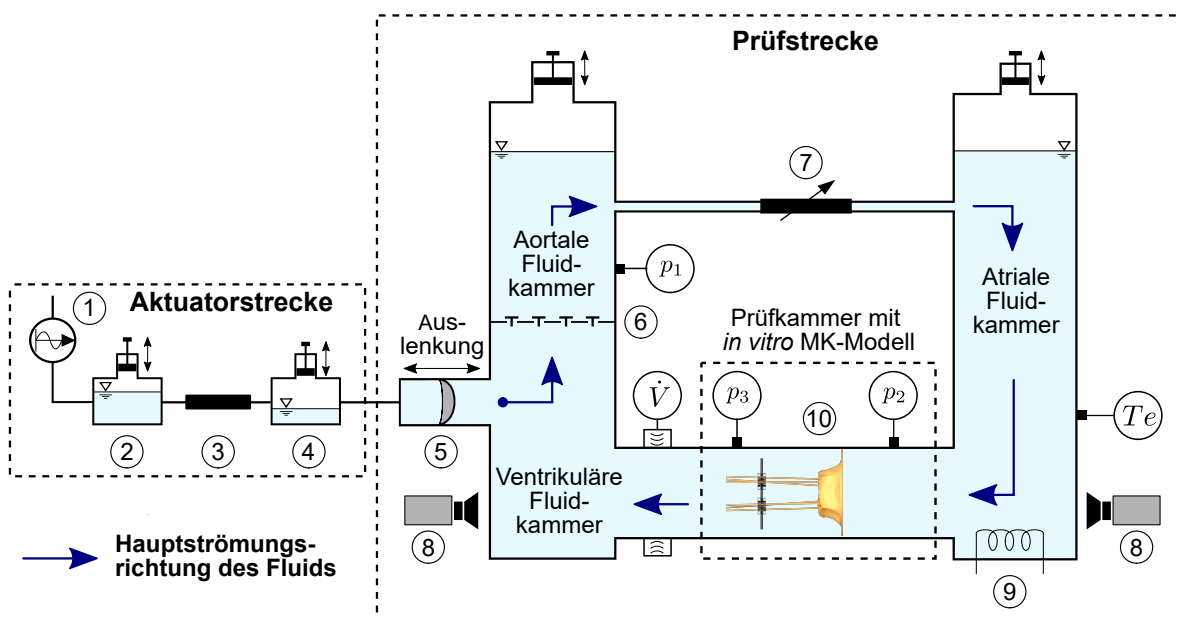


Abb. 24: Schema des hydrodynamischen Kreislaufmodells zur *in vitro* Charakterisierung der Cliptherapie. Aktuatorstrecke: Hubkolbenpumpe (1), justierbare Compliance-Kammern (2, 4), Strömungswiderstand (3); Prüfstrecke: flexible Membran (5), Aortenklappenmodell (6), justierbarer Strömungswiderstand (7), Hochgeschwindigkeitskameras (8), Heizelement (9) und Prüfkammer mit *in vitro* MK-Modell (10); Sensoren: Volumenstromsensor (\dot{V}), Temperatursensor (T_e), aortaler (p_1), atrialer (p_2), ventrikulärer Drucksensor (p_3).

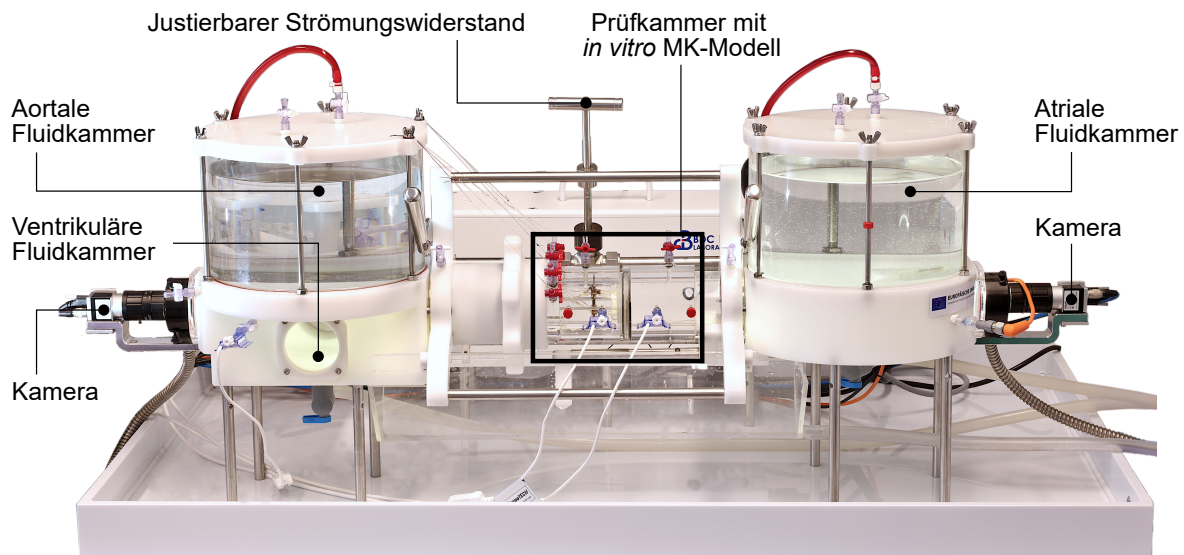


Abb. 25: Für die hydrodynamische Charakterisierung der Cliptherapie modifizierte Prüfstrecke des Kreislaufmodells (HDTi-6000, BDC, USA) mit entwickelter Prüfkammer.

In der Prüfstrecke strömt das Testfluid während der Systole ausgehend von der vollständig mit dem Testfluid gefüllten ventrikulären Fluidkammer durch ein Aortenklappenmodell in die aortale Fluidkammer. In Analogie zur nativen Aortenklappe gewährleistet das installierte Aortenklappenmodell den Vorwärtsfluss während der Systole und verhindert einen retrograden Volumenstrom während der Diastole. Die justierbare aortale Fluidkammer ermöglicht durch die gezielte Modifikation des Volumenverhältnisses von quasi-inkomprimierbarem Testfluid und komprimierbarer Luft, die Modulation der aortalen Druckamplitude.

Bevor das Testfluid in die atriale Fluidkammer strömt passiert dieses einen justierbaren Strömungswiderstand. Dieser erlaubt in Analogie zum nativen kardiovaskulären System die stufenlose Einstellung des Strömungswiderstandes der vaskulären Peripherie. In der ebenfalls justierbaren atrialen Fluidkammer ermöglicht die Modifikation der Volumenverhältnisse von Testfluid zu Luft darüber hinaus die Anpassung der atrialen Druckamplitude. Während der Diastole strömt das Testfluid von der atrialen Fluidkammer in Richtung der ventrikulären Fluidkammer. Dabei durchströmt es das MK-Modell, welches in einer speziell für die Untersuchung von Clipimplantaten in mitraler Position entwickelte Prüfkammer eingespannt ist.

Prüfkammer für die fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten in Mitralklappenmodellen

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Prüfkammer dient der reproduzierbaren Einspannung des in Kap. 4.1 beschriebenen *in vitro* MK-Modells in das fluidmechanische Kreislaufmodell. Der modulare Aufbau der Prüfkammer aus jeweils einem ventrikulären bzw. atrialen Segment, zwei Fixationshalbschalen und MK-Modell-spezifischen Adaptern ermöglicht eine einfache Implantation und Explantation von Clipimplantaten. Darüber hinaus bietet die Prüf-

kammer die Möglichkeit durch die stufenlose Einstellung der Sehnenfadenlängen des MK-Modells variierende MK-Pathologie-Szenarien *in vitro* abzubilden. Die wesentlichen Bauteile der modularen Prüfkammer sind in Abb. 26 dargestellt.

Die Einspannung des *in vitro* MK-Modells in der Prüfkammer erfolgt in vier wesentlichen Schritten. Im ersten Schritt wird das MK-Modell wie in Abb. 26 B dargestellt, in zwei aus transparentem Polymethylmethacrylat gefertigten Fixationshalbschalen eingespannt.

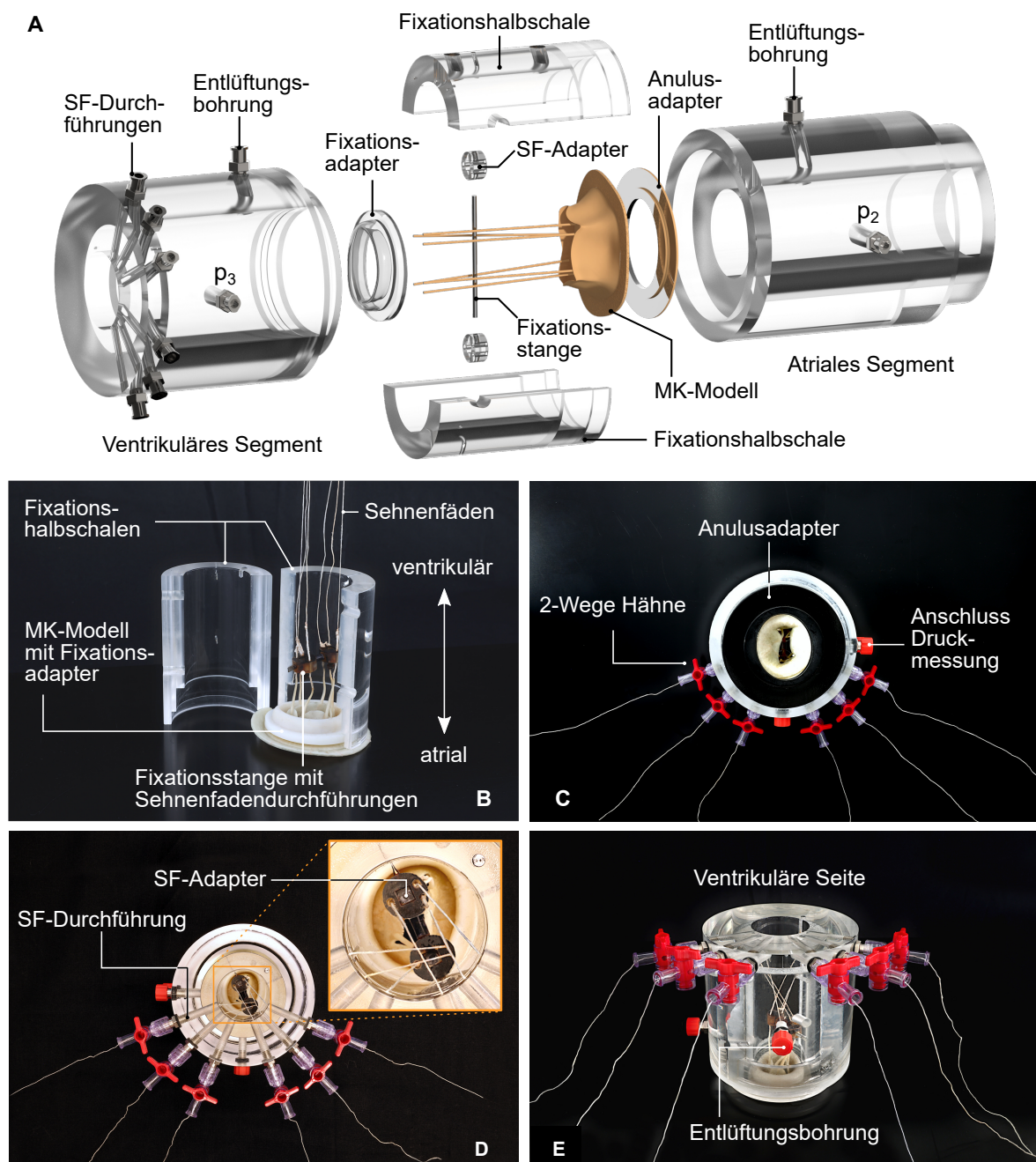


Abb. 26: Im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Prüfkammer für die fluidmechanische Charakterisierung der Cliptherapie; **A:** Explosionsansicht mit Druckbohrungen in atrialer und ventrikulärer Position (p_2 , p_3); **B:** Überblicksdarstellung; **C:** atriale Draufsicht; **D:** ventrikuläre Draufsicht; **E:** montiertes ventrikuläres Segment.

Dazu wird zunächst ein additiv gefertigter MK-Modell-Fixationsadapter in der Funktion eines Überwurfstückes auf dem Ventrikelansatz des MK-Modells platziert. Die Geometrie dieses Adapters wurde basierend auf computertomografischen Aufnahmen des *in vitro* MK-Modells (vgl. Kap. 5.4.1) als Spielpassung ausgelegt.

Anschließend werden jeweils die drei anterolateralen bzw. die posteromedialen Sehnenfäden durch einen Sehnenfadenadapter geführt (siehe Abb. 26 B). Diese werden in Analogie zur Position der nativen Papillarmuskelkomplexe mit einem horizontalen Abstand von 23 mm in anterolateraler und posteromedialer Position auf der Fixationsstange fixiert (vgl. Kap. 2.2.3). Zur Vermeidung optischer Reflexionen, welche die Aufnahmequalität der Hochgeschwindigkeitskameras beeinträchtigen können, wurden die Stirnseiten der Sehnenfadenadapter jeweils matt schwarz beschichtet.

In beiden Fixationshalbschalen sind jeweils Bohrungen vorgesehen, in denen die Fixationsstange 39 mm oberhalb der MK-Anulusebene eingespannt wird (siehe Abb. 26 B). Dieser Abstand ist ca. 70 % größer als der Abstand zwischen den Papillarmuskelkomplexen und dem MK-Anulus im humanen MK-Apparat [349]. Im Rahmen des Modellbildungsprozesses ist dieser Kompromiss eingegangen worden, um mögliche Beeinträchtigungen der Druckmessungen durch die in der Strömung befindlichen Sehnenfadenadapter zu minimieren.

Um das *in vitro* MK-Modell an das fluidmechanische Kreislaufmodell anschließen zu können, wird die Baugruppe bestehend aus den Fixationshalbschalen, dem Fixationsadapter, den Sehnenfadenadaptern, der Fixationsstange und dem MK-Modell im zweiten Schritt in das ventrikuläre Segment der Prüfkammer geschoben. Ungewollte Relativrotationen während der Echtzeitfunktionsprüfung werden durch eine Zapfenverbindung der Fixationshalbschalen mit dem ventrikulären Segment verhindert.

Im dritten Schritt werden die einzelnen Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells von intraluminal nach extraluminal geführt. Dazu werden diese, wie in Abb. 26 D dargestellt, durch die Bohrungen der Sehnenfadenadapter hindurch in ventrikuläre Richtung verlegt. An der Stirnseite des ventrikulären Segmentes werden die Sehnenfäden anschließend durch die mit Luer-Anschlüssen versehenen Sehnenfadendurchführungen nach extraluminal geführt (siehe Abb. 26 D, E). Um sowohl einen fluiddichten Verschluss der Prüfkammer als auch eine stufenlose Fixation der einzelnen Sehnenfäden zu realisieren, wurden zusätzlich Zwei-Wege Hähne angeschlossen. Diese ermöglicht die reproduzierbare, individuelle Vorspannung der einzelnen Sehnenfäden und erlauben damit die Einstellung physiologischer bzw. pathophysiologischer MK-Segelkonfigurationen während einer laufenden Echtzeitfunktionsprüfung.

Im vierten und letzten Schritt werden die als Übermaßpassung ausgelegten atrialen und ventrikulären Segmente der Prüfkammer zusammengeführt. Dabei kommt es zur Flächenpressung des an den MK-Anulus angrenzenden Atriumansatzes (vgl. Abb. 22 / Abb. 26 B).

Die wesentlichen an der Flächenpressung beteiligten Bauteile sind das atriale und ventrikuläre Segment der Prüfkammer, sowie der Anulus- und MK-Modell-Fixationsadapter (siehe Abb. 26 A-C). Der additiv-gefertigte MK-Anulusadapter weist eine ovale Öffnung auf, deren Geometrie auf Grundlage von μ CT-Aufnahmen des *in vitro* MK-Modells ermittelt wurde (vgl. Kap. 5.4.1). Diese Adaptergeometrie gewährleistet eine feste Einspannung des MK-Anulus, ohne dabei den Strömungsquerschnitt des *in vitro* MK-Modells zu reduzieren. Die initiale leicht sattelförmige Konfiguration des MK-Modells in der atrioventrikulären Ebene wird aufgrund dieser Anordnung durch eine definierte, vollständig planare Konfiguration ersetzt.

Messtechnik

Zur Beurteilung der Qualität des Therapieergebnisses von Clipimplantationen und zur Gewährleistung der Einhaltung von Prüfparametern ist der Prüfstand mit folgenden aktiven bzw. passiven Sensoren ausgestattet:

- einem Temperatursensor,
- einem Volumenstromsensor,
- drei Differenzdrucksensoren und
- zwei Hochgeschwindigkeitskameras.

Um die Regelung der Temperatur des Testfluids zu gewährleisten, ist die atriale Fluidkammer sowohl mit einem Temperatursensor (ifm electronic GmbH, Essen, GER) als auch mit einem Heizelement (FIREROD[®], Watlow Electric Company, St. Luis, USA) ausgestattet. Bei der Nenntemperatur von 37 °C beträgt die Messgenauigkeit des Temperatursensors $\pm 0,485$ K und damit gerade $\pm 1,31$ % des Zielwertes.

Für die normativ geforderte Ermittlung des transmitralen Volumenstromes ist ein bidirektionaler In-Line Volumenstromsensor (PXN25, Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) unmittelbar stromabwärts des *in vitro* MK-Modells verbaut (siehe Abb. 24). Die Kalibrierung des Volumenstromsensors erfolgte für 0,9%-ige NaCl-Lösung bei einer Temperatur von 37 °C innerhalb des Messbereiches von -25 l min⁻¹ bis 25 l min⁻¹. Für diese Spezifikationen beträgt die absolute Genauigkeit der Messwerte ± 4 %.

Zur Ermittlung der in der ISO 5910 geforderten aortalen, atrialen und ventrikulären Drücke werden drei baugleiche Relativdrucksensoren (PendoTECH, Princeton, USA) eingesetzt. Wie in Abb. 24 dargestellt, ist zu diesem Zweck die aortale Fluidkammer mit einem und die Prüfkammer mit zwei Relativdrucksensoren ausgestattet. Um den Einfluss der in der Strömung befindlichen Bauteile auf die Messergebnisse zu minimieren und gleichzeitig unmittelbar vergleichbare Messwerte zu generieren, sind die Drucksensoren jeweils 30 mm von der MK-Modellebene des *in vitro* MK-Modells entfernt und horizontal zueinander ausge-

richtet angeordnet. Die eingesetzten Differenzdrucksensoren weisen innerhalb des Messbereiches von 0–310 mmHg eine maximale Messabweichung von $\pm 0,9$ mmHg und eine maximale relative Abweichung vom Messwert von 0,29 % auf.

Die horizontale Anordnung der Prüfkammer ermöglicht die Beurteilung der MK-Klappenkinematik mithilfe von Hochgeschwindigkeitskameras (Basler acA1300-200um mit ON Semiconductor PYTHON 1300 CMOS-Sensor, Basler AG, Ahrensburg, GER) sowohl aus atrialer als auch ventrikulärer Perspektive. Die Hochgeschwindigkeitskameras sind mit Objektiven mit Festbrennweite (50 mm C Series Fixed Focal Length Lens f/2,0, Edmund Optics Inc., Barrington, USA) ausgestattet. Diese Konfiguration generiert bei einer Bildwiederholrate von 200 Hz Aufnahmen mit einer Auflösung von 1280 x 1024 Pixeln und ermöglicht damit die adäquate Charakterisierung der MK-Kinematik.

4.4 Definition von Prüfparametern zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten

Die *in vivo* auftretenden Beanspruchungen von Clipimplantaten unterscheiden sich interindividuell erheblich (vgl. Kap. 2). Die Beanspruchungen sind im besonderen Maße sowohl von der Implantationsumgebung in der die Clipimplantate eingesetzt werden als auch von dem Gesundheits- und Belastungszustand des kardiovaskulären Systems abhängig. Unter Berücksichtigung von Literaturdaten und normativen Vorgaben werden vier Prüfparameter zur Beschreibung des Gesundheits- und Belastungszustandes des kardiovaskulären Systems definiert [45, 46, 79, 93, 350]:

- **Herzfrequenz** (*HF*)
- **Herzzeitvolumen** (*HZV*)
- **relative Systolendauer** (*rSD*)
- **mittlerer aortaler Druck** (*MAP*).

Um im Rahmen der *in vitro* Funktionsprüfung klinisch relevante Daten erheben zu können, werden den Prüfparametern nachfolgend Parameterräume zugeordnet, welche den Gesundheits- und Belastungszustand des relevanten Patientenkollektivs beschreiben.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz Erwachsener beträgt im körperlichen Ruhezustand 60–100 BPM [93, 206]. Damit bei der Funktionsprüfung das physiologische Spektrum relevanter Herzfrequenzen adäquat abgebildet werden kann, wird in Analogie zur ISO 5910 und Yoganathan et al. ein Prüfparameterraum von 40 BPM bis 120 BPM definiert [45, 350]. Durch diesen werden neben geringen Herzfrequenzen, wie sie z. B. bei bradykarden Herzrhythmusstörungen ($HF < 60$ BPM) auftreten, auch hohe Herzfrequenzen z. B. in Folge körperlicher Belastung und tachykarder Herzrhythmusstörungen ($HF > 100$ BPM) berücksichtigt [93, 206].

Herzzeitvolumen

Das physiologische Herzzeitvolumen beträgt bei Erwachsenen in Ruhe $4,5\text{--}6,0\text{ l min}^{-1}$ [93, 206]. Aufgrund pathologischer Veränderungen, wie beispielsweise einer MK-Insuffizienz, kann das Herzzeitvolumen allerdings auf $2\text{--}3\text{ l min}^{-1}$ sinken [93]. Bei großer körperlicher Anstrengung hingegen kann das Herzzeitvolumen auf bis zu 20 l min^{-1} steigen [93]. In Anbetracht des häufig hohen Alters in Kombination mit variierenden Komorbiditäten im relevanten Patientenkollektiv und der daraus resultierenden Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit wird ein Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} als Maximum des entsprechenden Prüfparameterraumes definiert [45]. Daraus ergibt sich in Analogie zur ISO 5910 für das Herzzeitvolumen ein Prüfparameterraum von $2\text{--}7\text{ l min}^{-1}$.

Systolendauer

Die Systolendauer ist sowohl vom Alter als auch vom körperlichen Belastungszustand abhängig [351]. In verschiedenen *in vivo* Studien konnten in diesen Zusammenhang relative Systolendauern von 30 % bei geringen Herzfrequenzen und 60 % bei hohen Herzfrequenzen ermittelt werden [352–354]. Um die Vergleichbarkeit der Messwerte bei unterschiedlichen Herzfrequenzen zu gewährleisten, wird eine relative Systolendauer in Abhängigkeit von der Periodendauer eines Herzzyklus festgelegt. In Analogie zu Yoganathan et al. und der ISO 5910 wird für die fluidmechanische Funktionsprüfung eine relative Systolendauer von 35 % definiert [350].

Mittlerer aortaler Druck

In Folge variierender körperlicher Belastungen und pathologischer Veränderungen des kardiovaskulären Systems kommt es zu Veränderungen des totalen peripheren Strömungswiderstandes (PSW). Da der mittlere aortale Druck (MAP), wie in Gl. 4.1 dargestellt, in erster Näherung als Produkt von Herzzeitvolumen (HZV) und peripherem Strömungswiderstand ausgedrückt werden kann, sind Änderungen des peripheren Strömungswiderstandes direkt proportional zum mittleren aortalen Druck.

$$MAP = HZV \cdot PSW \quad (4.1)$$

In vivo Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass der physiologische Bereich des MAP zwischen 60 mmHg und 150 mmHg liegt [355–357]. Im Rahmen dieser Arbeit wird in Anlehnung an die ISO 5910 und Yoganathan et al. ein mittlerer aortaler Druck von 100 mmHg für die fluidmechanischen Untersuchungen angenommen [45, 350].

Prüfparameterräume für die *in vitro* Charakterisierung von Clipimplantaten

Unter Berücksichtigung der zuvor definierten Prüfparameterräume wurden neun Messreihen für die fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten konzipiert (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Prüfparameter zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten: Herzfrequenz (*HF*), Herzzeitvolumen (*HZV*), relative Systolendauer (*rSD*) und mittlerer aortaler Druck (*MAP*) in Anlehnung an die ISO 5910 und Yoganathan et al. [45, 350].

Messreihe	<i>HF</i> [BPM]	<i>HZV</i> [l/min]	<i>rSD</i> [%]	<i>MAP</i> [mmHg]
1	45	2	35	100
2	45	5	35	100
3	45	7	35	100
4	70	2	35	100
5	70	5	35	100
6	70	7	35	100
7	120	2	35	100
8	120	5	35	100
9	120	7	35	100

4.5 Kennzahlen zur experimentellen Bewertung von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien

Sowohl in der klinischen Praxis als auch in der für Clipimplantate maßgeblichen ISO 5910 werden vielfältige Kennzahlen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten definiert. Im Gegensatz zur ISO 5840-3, welche die Charakterisierung von Herzklappenersatzimplantaten behandelt, werden in der ISO 5910 keine quantitativen Vorgaben bezüglich zu erreichender Kennzahlen gemacht [45, 358]. Um die Leistungsfähigkeit der Clipimplantate sowohl in Bezug auf die Reduktion der MK-Insuffizienz als auch hinsichtlich des iatrogen induzierten MK-Stenosepotenzials beurteilen zu können, werden im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Kennzahlen untersucht:

- Regurgitationsvolumen,
- Regurgitationsfraktion,
- transmitraler Differenzdruck,
- effektive diastolische MK-Öffnungsfläche und
- geometrische MK-Öffnungsfläche.

Kennzahlen zur Beurteilung der Reduktion der Regurgitation

Wie in Kap. 2.4.2 beschrieben, führen pathologische Veränderungen des MK-Apparates beim Krankheitsbild der MK-Insuffizienz zu einem systolischen, retrograden Volumenstrom

oxygenierten Blutes vom LV in das LA. Das primäre Ziel der Cliptherapie ist es daher, diesen retrograden Volumenstrom und damit auch das Gesamtvolumen des retrograd strömenden Blutes, das sogenannte Regurgitationsvolumen, zu reduzieren. Das Regurgitationsvolumen während eines Herzzyklus wird nach Gl. 4.2 als Summe aus dem Schließ- (V_S) und dem Leckagevolumen (V_L) berechnet.

$$V_{reg} = V_S + V_L. \quad (4.2)$$

Die Unterscheidung des Schließ- und Leckagevolumens erfolgt dabei grafisch durch das Anlegen einer Tangente an die aufsteigende Flanke der Volumenstromkurve nach dem Auftreten des globalen Minimums (siehe Abb. 27).

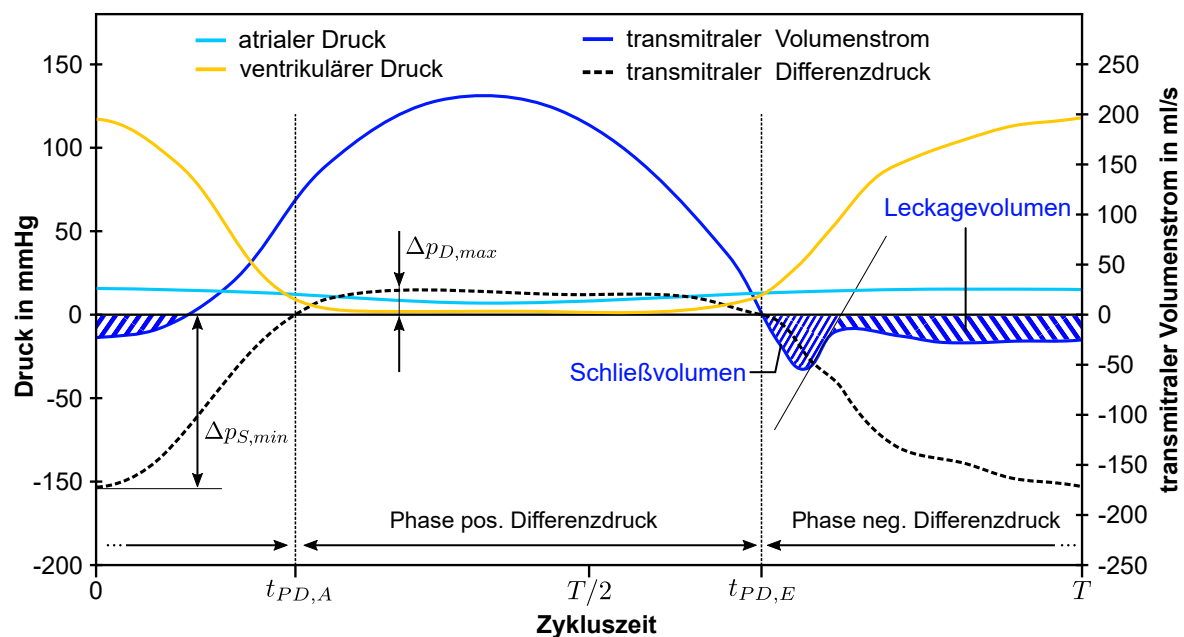


Abb. 27: Exemplarische Druck- / Volumenstromkurven der fluidmechanischen *in vitro* Untersuchungen; dargestellt sind die durch $t_{PD,A}$ und $t_{PD,E}$ begrenzte Phase des positiven transmuralen Differenzdruckes, der minimale systolische Differenzdruck ($\Delta p_{S,min}$), der maximale diastolische Differenzdruck ($\Delta p_{D,max}$) sowie das Schließ- und Leckagevolumen.

Da das Regurgitationsvolumen unabhängig vom Schweregrad der MK-Insuffizienz weiteren, pathologieunabhängigen Schwankungen unterworfen ist, wird in Analogie zur klinischen Praxis mit der Regurgitationsfraktion (RF) eine zusätzliche Kennzahl ermittelt. Diese wird nach Gl. 4.3 als Quotient des Regurgitationsvolumens und des Schlagvolumens (SV) definiert. Durch die Normierung der Regurgitationsfraktion auf das Schlagvolumen ist ein direkter Vergleich der Kennzahl unabhängig von den gewählten Prüfparametern, wie z. B. der Herzfrequenz oder dem Herzzeitvolumen, möglich.

$$RF = \frac{V_{reg}}{SV} \cdot 100 \%. \quad (4.3)$$

In der für die Prüfung von Clipimplantaten maßgeblichen ISO 5910 werden keine quantitativen Vorgaben für die Beurteilung der Regurgitationsfraktion angegeben. Unter der Prämisse der Übertragbarkeit der *in vitro* Daten in die klinische Praxis erfolgt daher die Beurteilung der Regurgitationsfraktion entsprechend den europäischen und US-amerikanischen klinischen Leitlinien [13, 15]. Unter der Voraussetzung, dass, wie in dieser Arbeit, eine primäre MK-Insuffizienz untersucht wird, werden dort Regurgitationsfraktionen $\geq 60\%$ als Indikatoren für eine schwergradige und therapiepflichtige MK-Insuffizienz definiert. In Analogie zu den klinischen Therapiezielen soll durch die Clipimplantation mindestens eine Reduktion auf eine mittelgradige MK-Insuffizienz ($30\% \leq RF \leq 49\%$) erfolgen (vgl. Tab. 5). Optimalerweise sollten Clipimplantate allerdings sogar zur Reduktion der Regurgitationsfraktion auf weniger als 30 % führen.

Transmitraler Differenzdruck

Sowohl in der ISO 5910 als auch in klinischen Leitlinien wird der transmitrale Differenzdruck (Δp) als bedeutende Kennzahl zur Beurteilung der Cliptherapie genannt [13, 15, 45]. Zur Charakterisierung des transmitralen Differenzdruckes während des Herzzyklus werden vier Druckkennzahlen ermittelt (vgl. Abb. 27):

- mittlerer diastolischer Differenzdruck ($\overline{\Delta p_D}$);
- maximaler diastolischer Differenzdruck ($\Delta p_{D,max}$);
- mittlerer systolischer Differenzdruck ($\overline{\Delta p_S}$);
- minimaler systolischer Differenzdruck ($\Delta p_{S,min}$).

Der diastolische transmitrale Differenzdruck (Δp_D), in der englischsprachigen Literatur häufig als *pressure gradient* bezeichnet, ist dabei ein wichtiger Indikator zur Identifikation des Schweregrades iatrogen induzierter MK-Stenosen. Diese können durch die Implantation von Clipimplantaten und der damit einhergehenden Reduktion des Strömungsquerschnittes zu unphysiologisch hohen Drücken im pulmonalen System führen (vgl. Kap. 2.4.1). In der klinischen Praxis wird der diastolische transmitrale Differenzdruck unter Annahme einer inkompressiblen, stationären Strömung typischerweise mittels der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (Gl. 4.4) berechnet [359].

$$\Delta p_D = \frac{1}{2} \cdot \rho \cdot (v_2^2 - v_1^2) \quad (4.4)$$

Dabei ist der diastolische Differenzdruck nur von der Dichte des Fluids (ρ) und den mittels Doppler-Echokardiografie bestimmten Strömungsgeschwindigkeiten (v_1, v_2) unmittelbar proximal bzw. distal der Mitralklappe abhängig. Neben der Vernachlässigung der hochgradig instationären Strömung limitieren insbesondere Messunsicherheiten bei der Ermittlung

der Strömungsgeschwindigkeiten mittels Doppler-Echokardiografie die Genauigkeit dieser Kennzahl. Bei vergleichenden Untersuchungen konnten Firstenberg et al. und Neuss et al. in diesem Zusammenhang zeigen, dass durch die echokardiografische Ermittlung der Differenzdrücke, die in invasiven Messungen ermittelten Differenzdrücke signifikant unterschätzt werden [289, 360].

Im Gegensatz zum diastolischen Differenzdruck ist der systolische Differenzdruck (Δp_S) ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der auftretenden mechanischen Beanspruchung in Folge der Interaktion des strömenden Fluids mit dem durch das Clipimplantat modifizierten MK-Apparat (siehe Abb. 27). Insbesondere der maximale systolische Differenzdruck ($\Delta p_{S,min}$) dient dabei der Abschätzung der maximal auftretenden mechanischen Beanspruchungen während des MK-Schlusses. Im Unterschied zu den klinischen Messungen wird der transmittale Differenzdruck in den *in vitro* Untersuchungen direkt als Differenz aus dem atrialen (p_A) und ventrikulären Drücken (p_V) ermittelt (siehe Gl. 4.5). Da sowohl der p_A als auch p_V mit einer Frequenz von 200 Hz gemessen wird, kann auch Δp mit einer Frequenz von 200 Hz ermittelt werden.

$$\Delta p = p_A - p_V \quad (4.5)$$

Die mittleren Differenzdrücke während der Diastole ($\overline{\Delta p_D}$) und der Systole ($\overline{\Delta p_S}$) werden entsprechend Gl. 4.6 und Gl. 4.7 ermittelt. In Analogie zu Abb. 27 entspricht T der Periodendauer eines Herzzyklus und $t_{PD,A}$ bzw. $t_{PD,E}$ jeweils dem Anfangs- bzw. dem Endzeitpunkt des positiven Differenzdruckes.

$$\overline{\Delta p_D} = \frac{\int_{t_{PD,A}}^{t_{PD,E}} (p_A(t) - p_V(t)) dt}{t_{PD,E} - t_{PD,A}} \quad (4.6) \quad \overline{\Delta p_S} = \frac{\int_{t_{PD,A}}^{t_{PD,E}} (p_A(t) - p_V(t)) dt}{T - (t_{PD,E} - t_{PD,A})} \quad (4.7)$$

Effektive diastolische Mitralklappenöffnungsfläche

Die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche (engl. effective orifice area, *EOA*) ist eine Kennzahl zur Berechnung eines fluidmechanisch-repräsentativen MK-Öffnungsquerschnittes aus der Bernoulli-Gleichung. In der Praxis ist diese Kennzahl ein Maß für die Reduktion der MK-Öffnungsfläche während des diastolischen Vorwärtsflusses in Folge einer Clipimplantation. In Anlehnung an die ISO 5910 kann die *EOA* durch die Substitution von Gl. 4.6 und Gl. 4.8 in Gl. 4.9 berechnet werden. Dabei entspricht $\overline{\Delta p_D}$ dem mittleren diastolischen Differenzdruck (vgl. Gl. 4.6) und \dot{V}_D dem effektiven Vorwärtsflussvolumenstrom. Da es sich bei Gl. 4.9 um eine Zahlenwertgleichung handelt, müssen die physikalischen Größen in den untenstehenden physikalischen Einheiten angegeben werden.

$$\dot{V}_D = \sqrt{\frac{\int_{t_{PD,A}}^{t_{PD,E}} (\dot{V}(t))^2 dt}{t_{PD,E} - t_{PD,A}}} \quad (4.8) \quad EOA = \frac{\dot{V}_{PD}}{K \cdot \sqrt{\frac{\overline{\Delta p_D}}{\rho}}} \quad (4.9)$$

\dot{V}_D : effektiver Vorwärtsflussvolumenstrom [ml s^{-1}]

$t_{PD,A/E}$: Anfangs- / Endzeitpunkt des positiven Differenzdruckbereiches [s]

EOA : effektive MK-Öffnungsfläche [cm^2]

K : dimensionsbehafteter Faktor $51,6 [\text{s}^{-1} \text{g}^{0,5} \text{mmHg}^{-0,5}]$

$\overline{\Delta p_D}$: Mittelwert des diastolischen transmitralen Differenzdruckes [mmHg]

ρ : Dichte des Testfluids [g cm^{-3}]

Geometrische Mitralklappenöffnungsfläche

Die geometrische MK-Öffnungsfläche (engl. geometric opening area, *GOA*) wird in Analogie zur planimetrischen Untersuchung der MK-Öffnungsfläche in der klinischen Praxis ermittelt. In den *in vitro* Untersuchungen wird diese mithilfe der Hochgeschwindigkeitsaufnahmen aus atrialer Position als in die Anulusebene projizierte Öffnungsfläche des MK-Apparates ermittelt. Im Gegensatz zur *EOA*, ist die *GOA* eine zeitabhängige Kennzahl, welche zu diskreten Zeitpunkten des Herzzyklus ermittelt wird. Aus diesem Grund ist die *GOA* u. a. zur Charakterisierung der Veränderung der MK-Kinematik in Folge einer Clipimplantation geeignet. Darüber hinaus wird die *GOA* im Rahmen dieser Arbeit als Kennzahl zur Validierung des FSI-Simulationsmodells eingesetzt (vgl. Kap. 5.10).

Zum Zweck der schnellen, automatisierten und weitgehend nutzerunabhängigen Ermittlung der *GOA* wurde im Rahmen dieser Arbeit eine über mehrere Recheneinheiten parallelisierbare Auswerteroutine mittels der Software MATLAB 2020b (The MathWorks, Inc., Natick, USA) entwickelt. Diese basiert auf vier wesentlichen Prozessschritten (siehe Abb. 28).

Im ersten Prozessschritt erfolgt der Import von Videosequenzen des Öffnungs- und Schließvorganges des MK-Apparates. Ursprung dieser Videosequenzen können sowohl die Hochgeschwindigkeitsaufnahmen des fluidmechanischen Prüfstandes aus atrialer Position (vgl. Kap. 4.3), als auch Animationsvideos als Ergebnis der numerischen Simulationen sein. Anschließend werden alle Einzelbilder der Videosequenz extrahiert und gemeinsam mit der dazugehörigen Zykluszeit gespeichert.

Im zweiten Prozessschritt erfolgt die einzige obligatorische Nutzerinteraktion. Diese ist erforderlich, um die für die Bildauswertung maßgebliche Kontur des MK-Anulus auszuwählen. Aufgrund der festen Einspannung des MK-Anulus und der ortsfesten Kameraposition ist die

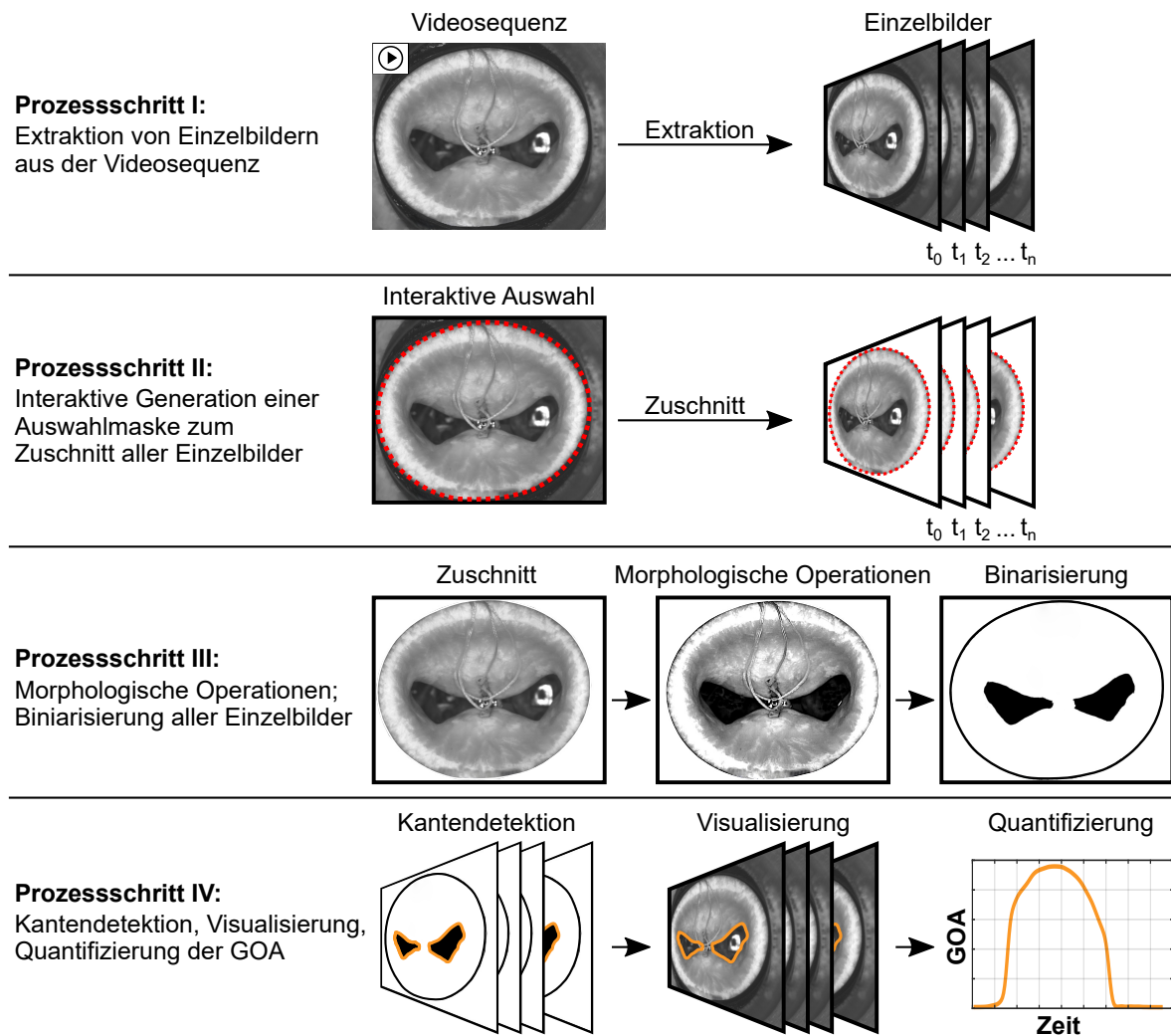


Abb. 28: Prozessschritte der entwickelten Auswerterroutine zur automatisierten Ermittlung der geometrischen Mitralklappenöffnungsfläche (GOA) in Abhängigkeit von der Zeit.

Definition der Auswahlmaske nur einmalig pro auszuwertender Videosequenz notwendig. Alle weiteren Einzelbilder werden mit der identischen Auswahlmaske zugeschnitten.

Im dritten Prozessschritt erfolgt die automatisierte grafische Bearbeitung der Einzelbilder. Mittels morphologischer Operationen, wie der iterativen lokalen Kontrasterhöhung sowie der Dilatation und Erosion werden die Voraussetzungen zur Segmentation geschaffen. Die Einstellungen der morphologischen Operationen wurden dabei so optimiert, dass sowohl stark reflektierende Strukturen als auch die Steuerungsfäden der Clipimplantate korrekt segmentiert werden. Abschließend erfolgt die Binarisierung der Einzelbilder mittels spezifischer, empirisch ermittelter Schwellwerte für die *in vitro*- und *in silico*-Untersuchungen.

Im vierten Prozessschritt wird die GOA mithilfe eines Kantenerkennungsalgorithmus detektiert und anschließend visualisiert. Diese grafische Ausgabe dient insbesondere der visuellen Überprüfung der korrekten Ermittlung der GOA. Abschließend wird die GOA als Funktion der Zeit dargestellt.

Der Vergleich des prä- und postprozeduralen *GOA* als Funktion der Zeit ermöglicht es Aussagen zum Einfluss der Anzahl, der Position und des Designs der Clipimplantate auf die Kinematik der MK-Segel zu treffen. In diesem Zusammenhang dient die *GOA* während der LV-Systole als Kennzahl zur Beurteilung der Schließfähigkeit des MK-Apparates. Darüber hinaus wird die *GOA* auch zur Charakterisierung der ungewollten, aber prozedurinhärenten Beeinträchtigung des Strömungsquerschnittes durch die Clipimplantate eingesetzt.

4.6 Versuchsdurchführung zur fluidmechanischen *in vitro* Charakterisierung klinisch etablierter Clipimplantate

Um die Leistungsfähigkeit der in diesem Kapitel vorgestellten *in vitro* Prüfmethode zu demonstrieren, wurden die in Kap. 3.3.2 beschriebenen Clipimplantate, der MitraClip™ NT, MitraClip™ XTR, MitraClip™ NTW und MitraClip™ XTW umfassend fluidmechanisch charakterisiert. Das Ziel dieser Benchmark-Untersuchung war eine objektive, kennzahlbasierte Identifikation von Stärken und Schwächen der untersuchten Clipimplantate unter Berücksichtigung der in Kap. 4.4 und Tab. 14 definierten klinisch relevanten Prüfparameter. Zu diesem Zweck wurde das *in vitro* MK-Modell als Implantationsumgebung derart modifiziert, dass eine klinisch relevante, hochgradige MK-Insuffizienz mit zentralem Prolaps vorlag (siehe Kap. 4.6.1). Anschließend wurden die einzelnen MitraClip™-Implantate mithilfe eines im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Applikationssystems in zentraler A2/P2-Position implantiert, fluidmechanisch charakterisiert und abschließend explantiert (siehe Kap. 4.6.2).

4.6.1 Definition und Einstellung einer hochgradig insuffizienten Implantationsumgebung

Um eine optimale Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse in die klinische Praxis zu gewährleisten, wurde durch die iterative Modifikation der Vorspannung der Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells eine klinisch relevante, hochgradige MK-Insuffizienz eingestellt (vgl. Tab. 8) [9, 241, 262, 263]. In Analogie zu den in der ISO 5910 definierten Anforderungen erfolgte die Einstellung der Implantationsumgebung bei einer pulsatilen Durchströmung mit einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} , einer Herzfrequenz von 70 BPM, einem mittleren aortalen Druck von 100 mmHg und einer relativen Systolendauer von 35 % [45].

Die initialen Untersuchungsergebnisse des eingesetzten *in vitro* MK-Modells bei konstanter Sehnenfadlänge und konstanten Prüfparametern haben eine deutliche Abhängigkeit der fluidmechanischen Kennzahlen von der Zyklenanzahl gezeigt (siehe Abb. 29). Als Ursache für diese Beobachtungen werden Veränderungen der chemischen und physikalischen Vernetzungsstrukturen des aus einem Hydrogel gefertigten MK-Segelmateriale vermutet. Wie in einer Veröffentlichung von Moravati et al. dargestellt, führen diese Veränderungen

zur Spannungserweichung des Werkstoffes in Abhängigkeit von der Anzahl der Beanspruchungszyklen und dem maximalen Verstreckungsgrad der Probe [361].

Um den Einfluss dieses sogenannten Mullins-Effektes auf die fluidmechanische Untersuchung zu minimieren, wurde das MK-Modell nach der Definition der Sehnenfadenvorspannung bei obengenannten Prüfparametern fluidmechanisch vorkonditioniert [362, 363]. Wie in Abb. 29 am Beispiel der Regurgitationsfraktion und des mittleren diastolischen Differenzdruckes dargestellt, stellen sich für die experimentellen Daten bereits nach 500 von insgesamt 1000 Zyklen unter Berücksichtigung der Messgenauigkeit der verwendeten Sensoren konstante Werte ein (vgl. Kap. 4.3).

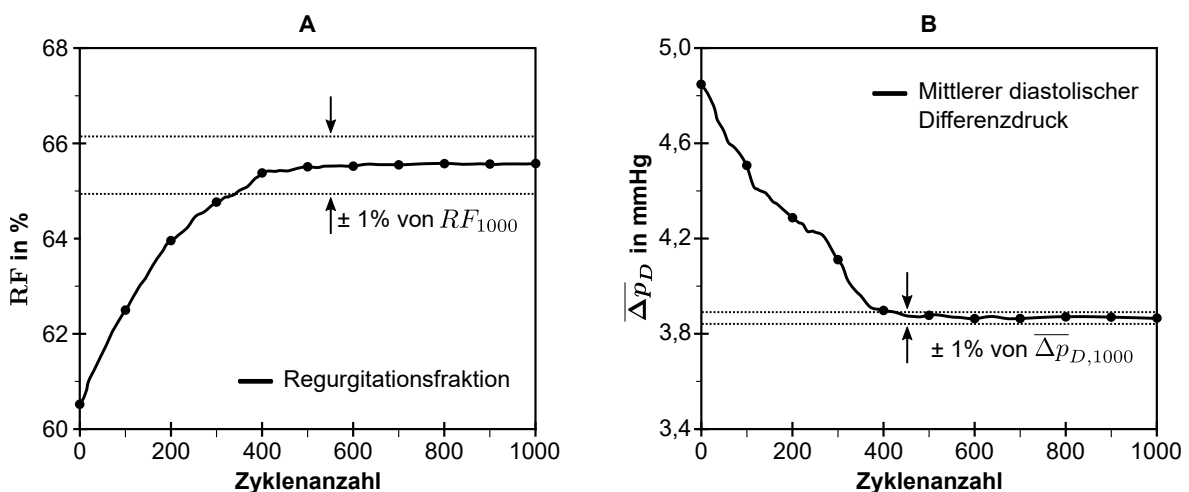


Abb. 29: Vorkonditionierung des *in vitro* MK-Modells bei konstanten Prüfparametern und Sehnenfadenlängen. Dargestellt sind die Regurgitationsfraktion (RF) und der mittlere diastolische Differenzdruck ($\overline{\Delta p_D}$) in Abhängigkeit der Zyklusanzahl. Außerdem sind jeweils die Bereiche von $\pm 1\%$ der RF bzw. des $\overline{\Delta p_D}$ nach 1000 Beanspruchungszyklen dargestellt.

Nach Abschluss des Vorkonditionierungsprozesses stellte sich, wie in Abb. 30 B dargestellt, ein systolischer Prolaps in der A2-/P2-Region ein. Mit einer resultierenden Prolapslänge von 10,6 mm entspricht dieser der in der Literatur definierten Anforderung einer Prolapslänge von ≤ 15 mm (vgl. Tab. 8, Abb. 30) [9, 241, 262, 263]. Mit einer maximalen diastolischen geometrischen MK-Öffnungsfläche von $GOA_{max} = 2,2 \text{ cm}^2$ wird das in der Literatur definierte Optimum von $GOA_{max} \geq 4,0 \text{ cm}^2$ allerdings nicht erreicht. Für die gewählte Referenzeinstellung wurde ein Regurgitationsvolumen von 46,8 ml und eine Regurgitationsfraktion von 65,5% ermittelt (siehe Abb. 30 C). In Anlehnung an europäische und US-amerikanische, klinische Leitlinien entspricht dies einer hochgradigen MK-Insuffizienz [13, 15].

Um die unmittelbare Vergleichbarkeit der untersuchten Clipimplantate zu gewährleisten, wurde die experimentell ermittelte Einstellung des *in vitro* MK-Modells als Referenzeinstellung für die fluidmechanische Charakterisierung aller untersuchten MitraClip™-Implantate unverändert beibehalten.

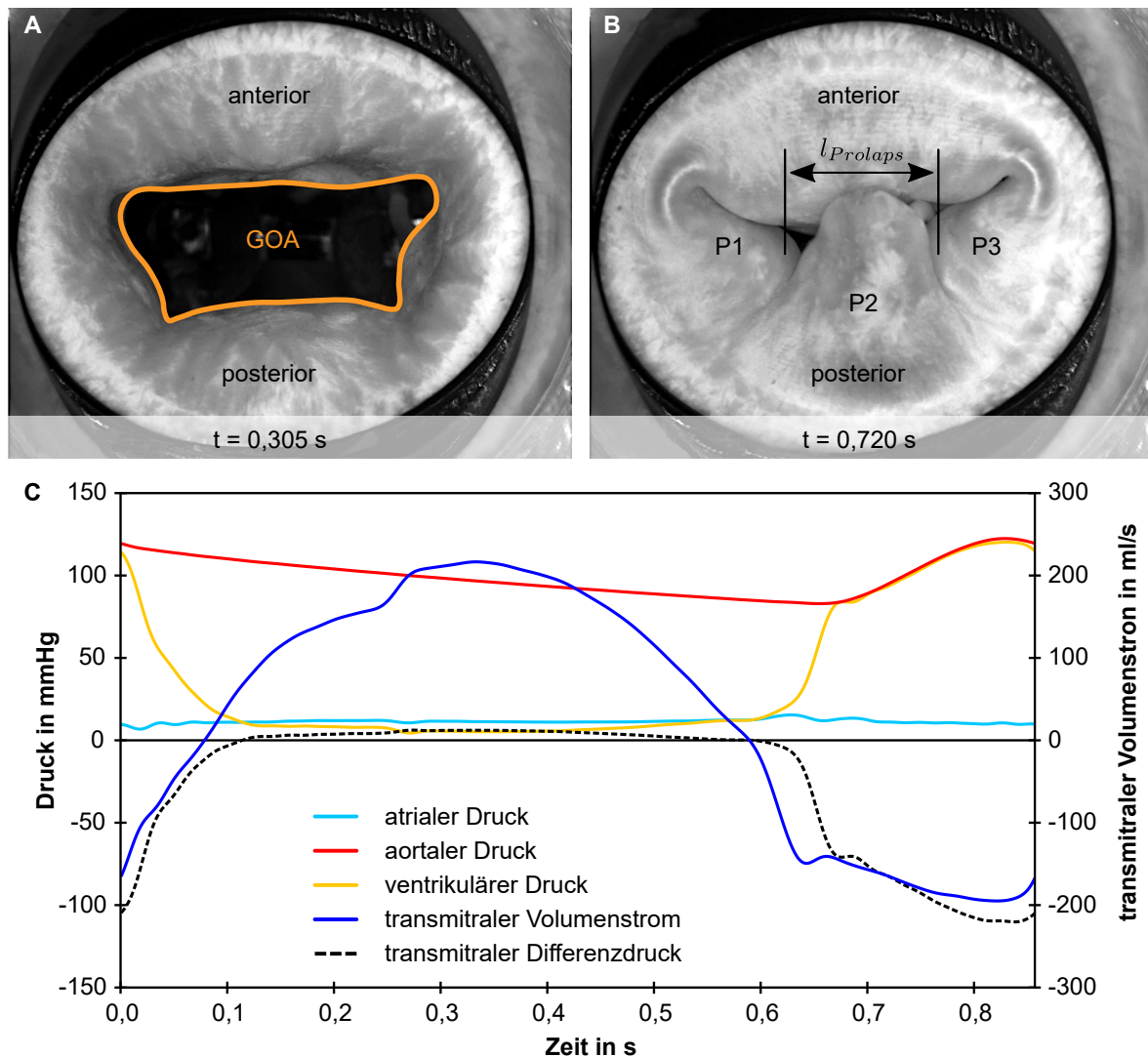


Abb. 30: *In vitro* Implantationsumgebung für die fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten mit hochgradiger MK-Insuffizienz. **A:** Maximale geometrische MK-Öffnungsfläche ($GOA = 2,2 \text{ cm}^2$) während der LV-Diastole aus atrialer Perspektive; **B:** Prolaps in der A2-/P2-Region mit einer Prolapslänge ($l_{Prolaps}$) von 10,6 mm; **C:** Mittelwertkurven der Druck- und Volumenstromkennlinien ($n = 10$ Zyklen).

4.6.2 Experimenteller Implantations- und Explantationsprozess der Clipimplantate

Die Implantation der Clipimplantate in die in Kap. 4.6.1 beschriebene Implantationsumgebung erfolgte mithilfe eines im Rahmen dieser Arbeit konzipierten und additiv gefertigten Applikationssystems (siehe Abb. 31). Im Gegensatz zum kommerziellen Kathetersystem ermöglicht dieses neben der Implantation der Clipimplantate auch deren Explantation (vgl. Kap. 3.3.2). Das Applikationssystem besteht aus einem zweigeteilten Handstück, welches am proximalen Ende über einen Applikationsschaft verfügt (vgl. Abb. 31). Am distalen Ende des Handstückes sind drei Luer-Anschlüsse angebracht.

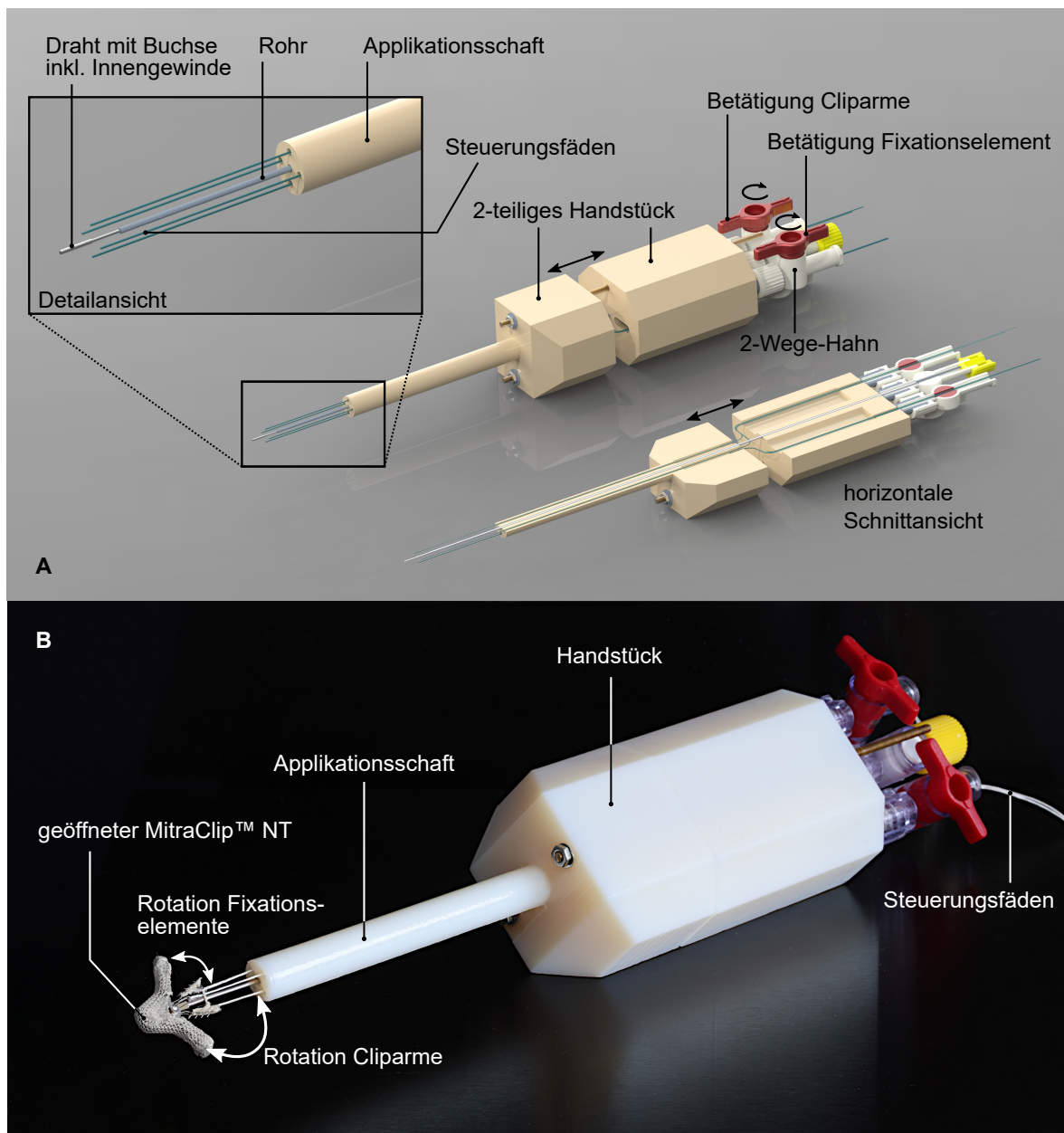


Abb. 31: Im Rahmen dieser Arbeit entwickeltes und gefertigtes Applikationssystem zur Implantation und Explantation von Clipimplantaten: **A:** Detaildarstellung; **B:** Applikationssystem mit eingespanntem MitraClip™ NT (Abbott, USA).

Wie in der Schnittansicht in Abb. 31 A dargestellt, ist in der zentralen Bohrung des Applikationssystems ein Rohr mit einem Außendurchmesser von 0,9 mm und einer Wandstärke von 0,1 mm fest eingespannt. Im Lumen dieses Rohres verläuft ein Draht, welcher aus dem kommerziellen Kathetersystem des MitraClip™ XTR extrahiert worden ist. Am proximalen Ende des Drahtes befindet sich eine Buchse mit einem Außendurchmesser von 0,7 mm, welche mit einem Innengewinde versehen ist. Dieses ermöglicht eine Schraubverbindung mit allen untersuchten Clipimplantaten mittels des in Abb. 18 A dargestellten Schafts mit Außengewinde.

Zur Gewährleistung der optimalen Funktionalität des Applikationssystems wurden die originalen Steuerungsfäden aller untersuchten Clipimplantate durch polyfiles Nahtmaterial mit einem Durchmesser von 0,2 mm ersetzt. Um während des Implantationsprozesses sowohl die Cliparme als auch die Fixationselemente bedienen zu können, wurden die Steuerungsfäden der Clipimplantate durch die vier Bohrungen des Applikationsschaftes geführt. Wie in der Schnittansicht in Abb. 31 A dargestellt, werden die Enden der Steuerungsfäden zur Betätigung der Fixationselemente bzw. zur Betätigung der Cliparme am distalen Ende jeweils durch einen der beiden Zwei-Wege-Hähne geführt. Durch die Rotation der Verschlussmechanismen der Zwei-Wege-Hähne können anschließend stufenlos-variiert Zugkräfte auf das Clipimplantat aufgebracht und damit die Fixationselemente und die Cliparme unabhängig voneinander betätigt werden.

***In vitro* Implantationsvorgang**

Die Implantation der Clipimplantate erfolgte in die in Kap. 4.6.1 beschriebene Referenzeinstellung des *in vitro* MK-Modells. Um die Zugänglichkeit zum *in vitro* MK-Modell zu vereinfachen, wurden das atriale und das ventrikuläre Segment der Prüfkammer inklusive der Fixationshalbschalen voneinander getrennt (vgl. Abb. 26 E). In Analogie zum Implantationsvorgang in der klinischen Praxis wurde das Applikationssystem aus atrialer Richtung kommend durch die atrio-ventrikuläre Öffnung in Richtung des linken Ventrikels vorgeschoben. Während des Vorbringens des MitraClip™-Implantates waren die Cliparme vollständig geöffnet und die Fixationselemente vollständig adduziert.

Unter visueller Kontrolle wurde das Clipimplantat anschließend zentral in der A2-/P2-Region positioniert und in atrialer Richtung so weit zurückgezogen, dass die Cliparme unmittelbar auf den freien Rändern des anterioren und posterioren MK-Segels auflagen. Die Verankerung der Clipimplantate erfolgt durch die mittels des Applikationssystems gesteuerte Abduktionsbewegung der Fixationselemente und die konsekutiv initiierte Adduktionsbewegung der Cliparme. Die korrekte Positionierung der Clipimplantate wurde, wie in Abb. 32 dargestellt, sowohl optisch als auch mittels μ CT-Aufnahmen bewertet. Für den Fall, dass eine Korrektur der Implantationsposition notwendig war, wurden die Cliparme geöffnet, die Fixationselemente aktiv adduziert und eine Repositionierung vorgenommen. Nach erfolgreicher Implantation wurden die Steuerungsfäden aus dem Applikationssystem entfernt.

Um die Explantation der Clipimplantate zu ermöglichen, wurden die Steuerungsfäden in den Clipimplantaten belassen. Während dieses Vorgehen in der klinischen Praxis aufgrund der unerwünschten Interaktion der Steuerungsfäden mit anatomischen Strukturen, wie z.B. den Sehnenfäden, nicht indiziert ist, hat sich dieses Vorgehen in den *in vitro* Untersuchungen als praktikabel erwiesen. Zur Minimierung des Einflusses der Steuerungsfäden bei den

fluidmechanischen Untersuchungen wurden diese in Richtung des posterioren MK-Anulus unterhalb des MK-Modelladapters geführt und dort fixiert. Besondere Sorgfalt wurde in diesem Zusammenhang daraufgelegt, dass die Steuerungsfäden den Öffnungs- und Schließvorgang des *in vitro* MK-Modells nicht beeinträchtigen.

***In vitro* Explantationsvorgang**

Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die Clipimplantate mittels des Applikationssystems explantiert. Dazu wurden zunächst die freien Enden der Steuerungsfäden in das Applikationssystem eingeführt und das Clipimplantat mittels der beschriebenen Schraubverbindung mit dem Applikationssystem verbunden. Anschließend konnten die Cliparme abduziert, die Fixationselemente adduziert und das Clipimplantat entnommen werden.

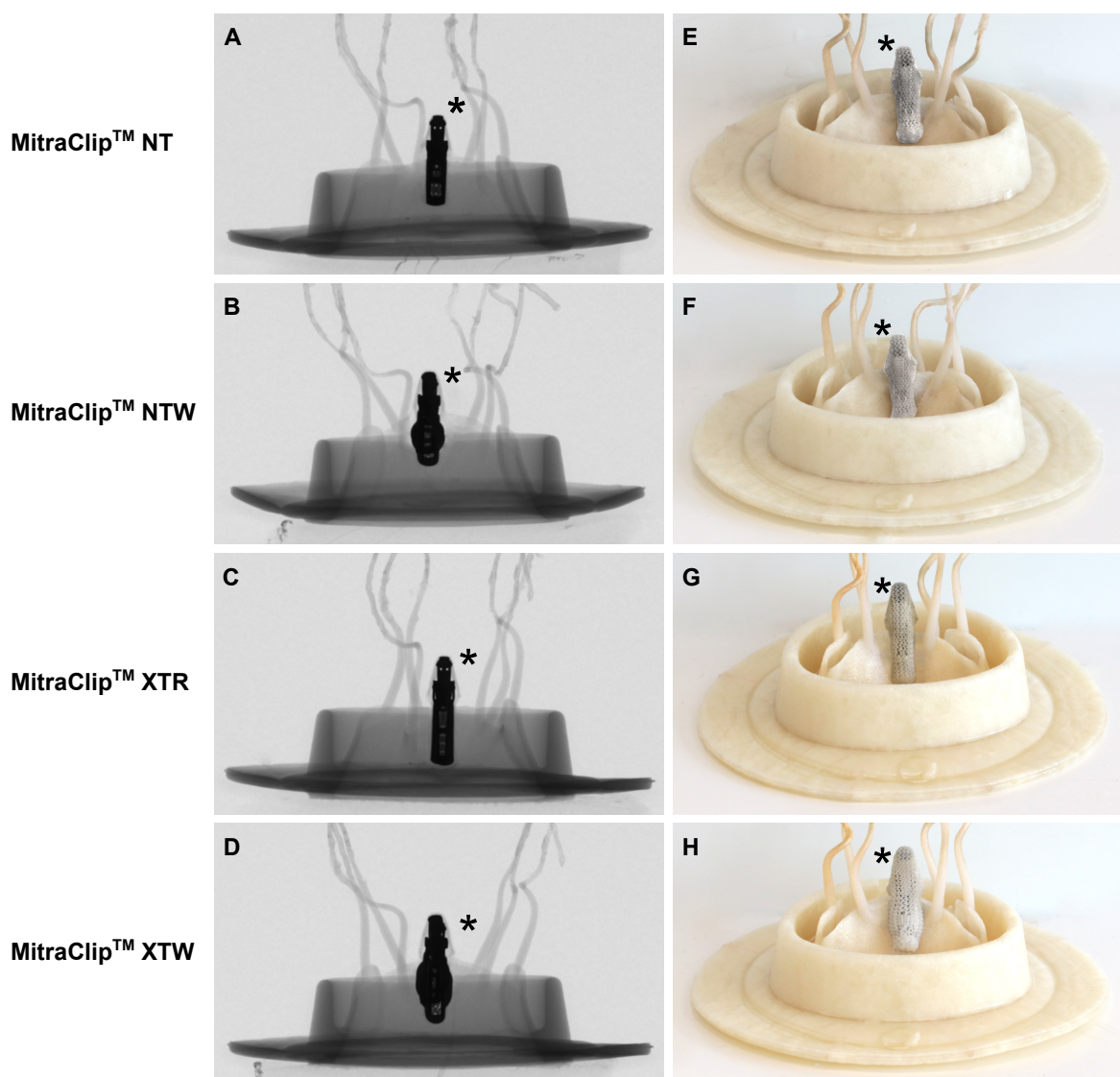


Abb. 32: Implantierte Clipimplantate im *in vitro* MK-Modell (LifeLike BioTissue Inc., CAN); Darstellung als Röntgenprojektion von der posterioren (A-D) und als Makroaufnahme von der anterioren Seite (E-H). Die Clipimplantate sind jeweils mit einem * Symbol gekennzeichnet.

4.7 Ergebnisse der fluidmechanischen *in vitro* Charakterisierung klinisch etablierter Clipimplantate

In den Kapiteln 4.7.1 bis 4.7.4 werden die Ergebnisse der kennzahlbasierten, fluidmechanischen Untersuchungen der MitraClip™ NT vorgestellt. Zu diesem Zweck wird der Einfluss der entsprechenden Clipimplantatdesigns auf die hydrodynamische Leistungsfähigkeit des MK-Modells für die in Kap. 4.5 definierten Kennzahlen dargestellt: geometrische MK-Öffnungsfläche (*GOA*), effektive MK-Öffnungsfläche (*EOA*), transmitraler Differenzdruck (Δp) und Regurgitationsfraktion (*RF*).

4.7.1 Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die geometrische Mitralklappenöffnungsfläche

Die Untersuchung der *GOA* ermöglicht sowohl qualitative als auch quantitative Aussagen bezüglich des Einflusses des Implantatdesigns auf das Öffnungs- und Schließverhalten des MK-Apparates. In diesem Zusammenhang konnte in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten *in vivo*, *in vitro* und *in silico* Studien gezeigt werden, dass die Clipimplantation einerseits zur Reduktion der *GOA* während des gesamten Herzzyklus und andererseits zur Ausbildung charakteristischer anterolateraler und posteromedialer Öffnungsquerschnitte während der LV-Diastole führt (siehe Abb. 33) [23, 27, 29, 77–79, 81, 82, 219, 230, 253, 364–366]. Aufgrund des hohen Übereinstimmungsgrades der *GOAs* der 36 untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen (vgl. Tab. 14) sind in Abb. 33 exemplarisch die *GOA* beim betragsmäßig größten diastolischen und systolischen Differenzdruck für ein Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} und eine Herzfrequenz von 70 BPM dargestellt.

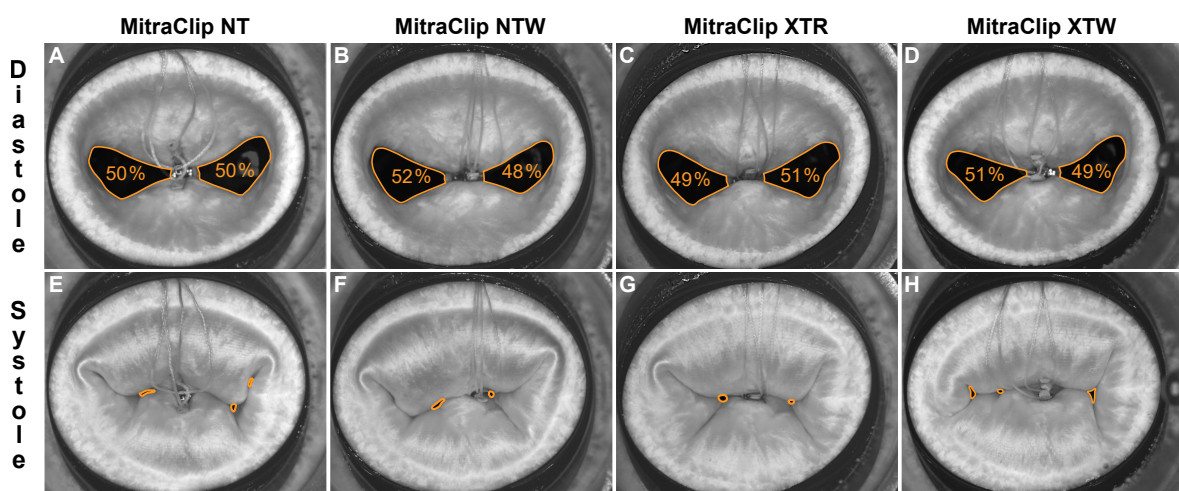


Abb. 33: Geometrische MK-Öffnungsfläche ● während des betragsmäßig größten diastolischen (A-D) und systolischen Differenzdruckes (E-H). Darstellung für ein Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} und eine Herzfrequenz von 70 BPM. Für A-D sind die relativen Anteile der *GOA* des anterolateralen und posteromedialen Öffnungsquerschnittes angegeben.

Infolge der zentralen Positionierung der Clipimplantate sind sowohl der anterolaterale als auch der posteromediale Anteil der *GOA* während des maximalen, diastolischen Differenzdruckes annähernd gleich groß (siehe Abb. 33 A-D). Mit einer relativen Abweichung von weniger als 1 % für die MitraClips™ NT, XTR und XTW bzw. 2 % für den MitraClip™ NTW konnten die Untersuchungsergebnisse von Sturla et al. bestätigt werden [79]. Diese Arbeitsgruppe hat in einer kombinierten *in vitro* / *in silico* Studie den Einfluss eines in zentraler A2/P2-Position implantierten MitraClip™ NT untersucht und dabei eine maximale relative Abweichung der anterolateralen und posteromedialen *GOA* von 2 % ermittelt.

Darüber hinaus führt die Implantation der MitraClips™ in Übereinstimmung mit bereits veröffentlichten *in vivo*, *in vitro* und *in silico* Studien zu einer deutlichen Verbesserung der Koaptation der MK-Segel [79, 293]. In der Folge konnte für keine der untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen das Auftreten eines MK-Prolapses beobachtet werden (vgl. Abb. 30 und Abb. 33). Nichtsdestotrotz findet insbesondere während der Mesosystole eine konvexe Wölbung der MK-Segel in Richtung des LA statt. Das Maximum dieser Wölbung betrug 3 mm über die Anulusebene hinaus in Richtung des LA. Registriert wurde dieses bei einem Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} , einer Herzfrequenz von 120 BPM und einem transmitralen Differenzdruck von 161,5 mmHg für den MitraClip™ NT.

Für die quantitative Analyse der *GOA* sind in Abb. 34 stellvertretend für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen die gemittelten *GOAs* ($n = 10$ Zyklen) jeweils als Funktionen der Zykluszeit für variierende Herzzeitvolumina (5 l min^{-1} , 7 l min^{-1}) bei einer konstanten Herzfrequenz von 70 BPM dargestellt. Dabei können vier wesentliche Effekte identifiziert werden: I) die maximale diastolische *GOA* sinkt für alle Implantat-Prüfparameter-Kombinationen um mehr als 53 %; II) die mittlere systolische *GOA* sinkt auf Werte kleiner als $0,02 \text{ cm}^2$; III) eine Clipimplantation führt zur verzögerten MK-Öffnung/-Schließung; IV) das Implantatdesign hat einen geringen, aber messbaren Effekt auf die *GOA*.

Reduktion der geometrischen Mitralklappenöffnungsfläche

Insbesondere während der diastolischen MK-Öffnung kommt es bei allen untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen im Vergleich zur insuffizienten Referenzeinstellung ohne Clipimplantat zur erheblichen Reduktion der diastolischen *GOA*. Für ein Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} sinkt die maximale diastolische *GOA* von $2,21 \text{ cm}^2$ bei der Referenzeinstellung auf $0,98 \text{ cm}^2$ bzw. jeweils $0,95 \text{ cm}^2$ für die mit dem MitraClip™ NT bzw. den MitraClips™ NTW, XTR und XTW therapierten Konfigurationen. Dies entspricht einer relativen Reduktion der maximalen *GOA* um 55,4 % für den MitraClip™ NT bzw. von 56,8 % für die MitraClips™ NTW, XTR und XTW. Wie der Vergleich von Abb. 34 A und Abb. 34 B zeigt, nimmt sowohl die mittlere als auch die maximale diastolische *GOA* mit zunehmendem

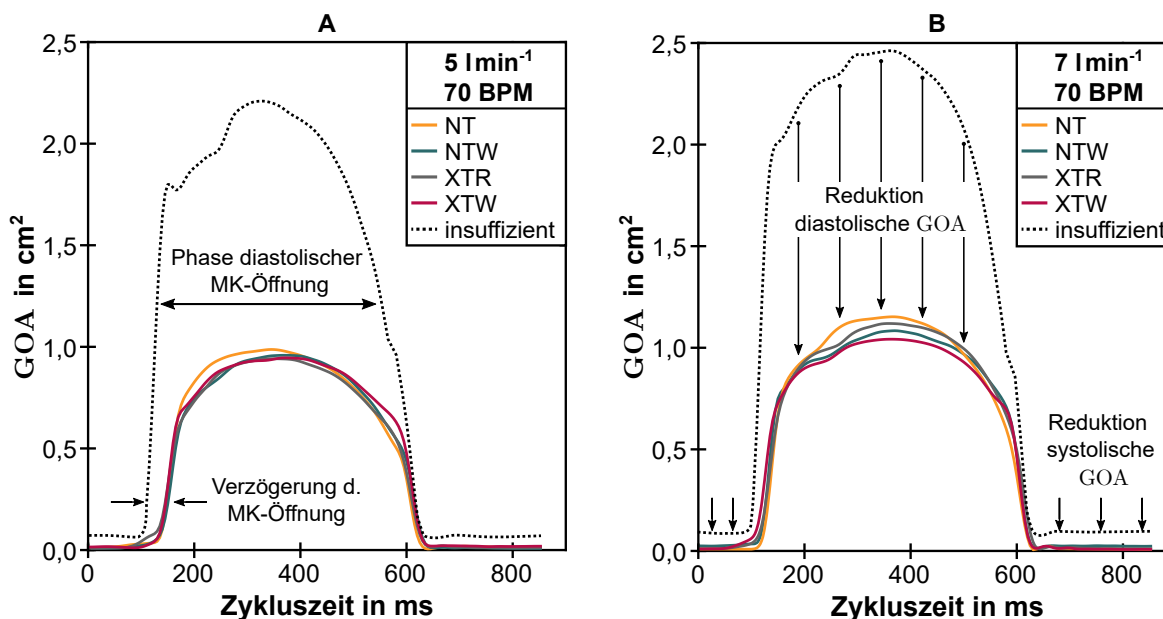


Abb. 34: Gemittelte geometrische MK-Öffnungsflächen (*GOA*) in Abhängigkeit von der Zykluszeit. Dargestellt sind die *GOAs* für eine konstante Herzfrequenz von 70 BPM, ein Herzzeitvolumen von 5 l min⁻¹ (A) und 7 l min⁻¹ (B) sowohl für die implantierten MitraClips™ NT, NTW, XTR und XTW (Abbott, USA) als auch für die insuffiziente Referenzeinstellung.

Herzzeitvolumen zu. Für ein Herzzeitvolumen von 7 l min⁻¹ sinkt die maximale diastolische *GOA* von 2,44 cm² um jeweils 53,3 %, 54,5 %, 56,1 % und 57,7 % für die MitraClips™ NT, NTW, XTR und XTW auf 1,15 cm², 1,12 cm², 1,08 cm² und 1,04 cm².

Während die implantatinduzierte Reduktion der *GOA* in der LV-Diastole funktionell unbeabsichtigt, aber prozedurinhärent ist, ist die Reduktion der *GOA* während der LV-Systole ein wesentlicher Zielparameter bei der Therapie der MK-Insuffizienz. Für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen konnte eine Reduktion der systolischen *GOA* gemessen werden. Wie in Abb. 34 dargestellt, betrug die mittlere systolische *GOA* in der untherapierten, insuffizienten Referenzeinstellung bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min⁻¹ und einem Herzzeitvolumen von 7 l min⁻¹ jeweils 0,07 cm² bzw. 0,09 cm². Für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen sank dieser Wert auf weniger als 0,02 cm².

Obwohl mit der entwickelten *in vitro* Methode eine implantatinduzierte Reduktion der systolischen *GOA* ermittelt werden konnte, ist die Aussagekraft dieses Parameters hinsichtlich der Reduktion des Schweregrades der MK-Insuffizienz limitiert. Ursächlich hierfür ist, dass mit der entwickelten kamerabasierten Methode ausschließlich die in die Anulusebene projizierte MK-Öffnungsfläche ermittelt werden kann. Dies führt dazu, dass selbst bei einer hochgradigen MK-Insuffizienz, mit stark ausgeprägtem MK-Prolaps, nur wenig erhöhte systolische *GOAs* gemessen werden (vgl. Kap. 4.6.1 und Abb. 30). Zur Ermittlung der strömungsmechanisch relevanten Öffnungsquerschnitte während des MK-Schlusses ist die kameraoptische Auswertung allein aus atrialer Perspektive dementsprechend nicht ausrei-

chend. Da während des diastolischen MK-Öffnungsvorganges die Hinterschneidungen im Koaptationsbereich der MK-Segel verschwinden, ist diese Methode allerdings sowohl zur Charakterisierung des dynamischen Öffnungs- und Schließvorganges als auch der Phase der MK-Öffnung geeignet.

Veränderungen der Öffnungs- und Schließzeitpunkte

Da die GOA in Abhängigkeit von der Zykluszeit ausgewertet worden ist, kann diese Messgröße für die Ermittlung der Öffnungs- und Schließzeitpunkte (t_{auf} und t_{zu}) genutzt werden. Um eine objektive Vergleichbarkeit von t_{auf} und t_{zu} zu gewährleisten, erfolgt die Definition eines einheitlichen Schwellwertes der Öffnungs-/Schließrate ($k = \frac{d(GOA)}{dt}$). Weil *a priori* keine explizite Funktion der GOA in Abhängigkeit der Zeit vorliegt, erfolgt die Ermittlung der Öffnungs-/Schließrate numerisch mittels der zentralen Differenzenmethode. Für die objektive Ermittlung von t_{auf} bzw. t_{zu} hat sich die Detektion des ersten Auftretens des Schwellwertes von $|k| = 1 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ von links ($0 \mapsto T$ Richtung) bzw. rechts ($T \mapsto 0$ Richtung) als praktikabel erwiesen. Die in den *in vitro* Untersuchungen ermittelten Öffnungs- und Schließzeitpunkte sind für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen im Vergleich zur hochgradig insuffizienten Referenzeinstellung in Tab. 15 dargestellt.

Tab. 15: Öffnungs- und Schließzeitpunkte (t_{auf} , t_{zu}) des *in vitro* MK-Modells nach der Implantation der MitraClips™ (MC) im Vergleich zur hochgradig insuffizienten Referenzeinstellung. Dargestellt sind die Daten für variierende Herzfrequenzen (45 BPM, 70 BPM, 120 BPM) und Herzzeitvolumina (2 l min^{-1} , 5 l min^{-1} , 7 l min^{-1}).

	MC NT		MC NTW		MC XTR		MC XTW		insuffizient	
	t_{auf} in ms	t_{zu} in ms	t_{auf} in ms	t_{zu} in ms	t_{auf} in ms	t_{zu} in ms	t_{auf} in ms	t_{zu} in ms	t_{auf} in ms	t_{zu} in ms
45 BPM										
2 l/min	215	960	205	965	215	970	225	970	*	*
5 l/min	135	940	130	945	130	945	135	940	125	965
7 l/min	115	940	105	940	100	935	115	940	95	960
70 BPM										
2 l/min	180	645	180	645	180	655	190	645	*	*
5 l/min	120	630	115	640	110	635	110	635	105	655
7 l/min	110	630	105	635	105	630	110	630	100	650
120 BPM										
2 l/min	140	400	135	405	140	410	145	400	*	*
5 l/min	105	395	100	405	95	400	105	400	90	415
7 l/min	95	395	85	400	80	400	95	400	75	410

* Aufgrund der hochgradigen Insuffizienz wurden die in Tab. 14 definierten Prüfparameter nicht erreicht.

Die Daten in Tab. 15 zeigen, dass der Öffnungsvorgang der MK-Segel in Folge der Implantation der Clipimplantate mit einer zeitlichen Verzögerung von mindestens 5 ms und maximal 20 ms gegenüber der untherapierten Referenzeinstellung auftritt. Auch der MK-Schluss ist

gegenüber der Referenzeinstellung um mindestens 10 ms und maximal 25 ms verzögert. Neben den zeitlichen Verzögerungen kann auch eine Reduktion der MK-Öffnungs- bzw. Schließrate beobachtet werden (siehe Abb. 34). Eine wesentliche Ursache hierfür ist die implantatinduzierte Reduktion der freien Länge des MK-Randes und der damit einhergehenden Restriktion des gesamten MK-Segelapparates.

Einfluss des Clipimplantatdesigns

Der Vergleich der GOA in Abhängigkeit von der Zykluszeit und den Öffnungs- und Schließzeitpunkten zeigt, dass der Einfluss der Implantatdesigns untereinander klein gegenüber dem prinzipiellen Einsatz eines Clipimplantates ist (vgl. Abb. 34 und Tab. 15). Insbesondere während der Phase des systolischen MK-Schlusses konnten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Implantatdesigns ermittelt werden. In der Phase der diastolischen MK-Öffnung zeigen die schmaleren MitraClips™ (NT, XTR) besonders für ein Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} mit $1,15 \text{ cm}^2$ und $1,12 \text{ cm}^2$ höhere maximale diastolische $GOAs$ als die breiteren MitraClips™ (NTW, XTW) mit jeweils $1,08 \text{ cm}^2$ und $1,04 \text{ cm}^2$. Dieser Vergleich zeigt darüber hinaus, dass bei gleicher Implantatbreite jeweils das Clipimplantat mit der geringeren Implantatlänge (MitraClip™ NT und NTW) höhere maximale diastolische $GOAs$ ermöglicht.

Mit einer maximalen implantatinduzierten Veränderung von t_{auf} und t_{zu} von 10 ms ist der Einfluss des Implantatdesigns auf den Öffnungs- und Schließzeitpunkte der MK-Segel gering. Da die für die Ermittlung der GOA verwendeten Aufnahmen mit einer Frequenz von 200 Hz, d.h. alle 5 ms aufgezeichnet worden sind, befinden sich die gemessenen implantatinduzierten Veränderungen der Öffnungs- und Schließzeitpunkte dementsprechend im Grenzbereich der Messauflösung der eingesetzten *in vitro* Prüfmethode.

4.7.2 Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die effektive diastolische Mitralklappenöffnungsfläche

Die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche (EOA) wird im Rahmen dieser Arbeit zur Charakterisierung des fluidmechanischen Einflusses unterschiedlicher Implantatdesigns auf den diastolischen transmitralen Vorwärtsfluss ermittelt. Im Gegensatz zur geometrischen MK-Öffnungsfläche handelt es sich dabei allerdings nicht um einen zeitabhängigen, sondern um eine abgeleitete Kennzahl zur Charakterisierung eines fluidmechanisch repräsentativen MK-Öffnungsquerschnittes. Die Ergebnisse der nach Gl. 4.9 ermittelten EOA sind in Abb. 35 für alle untersuchten Clipimplantate in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen ($2-7 \text{ l min}^{-1}$) und der Herzfrequenz (45–120 BPM) dargestellt. Bei den in Abb. 35 mit einem *-Symbol gekennzeichneten Messreihen der Referenzeinstellung konnte aufgrund der hochgradigen MK-Insuffizienz der in Tab. 14 definierte mittlere aortale Druck von 100 mmHg für ein Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} nicht erreicht werden.

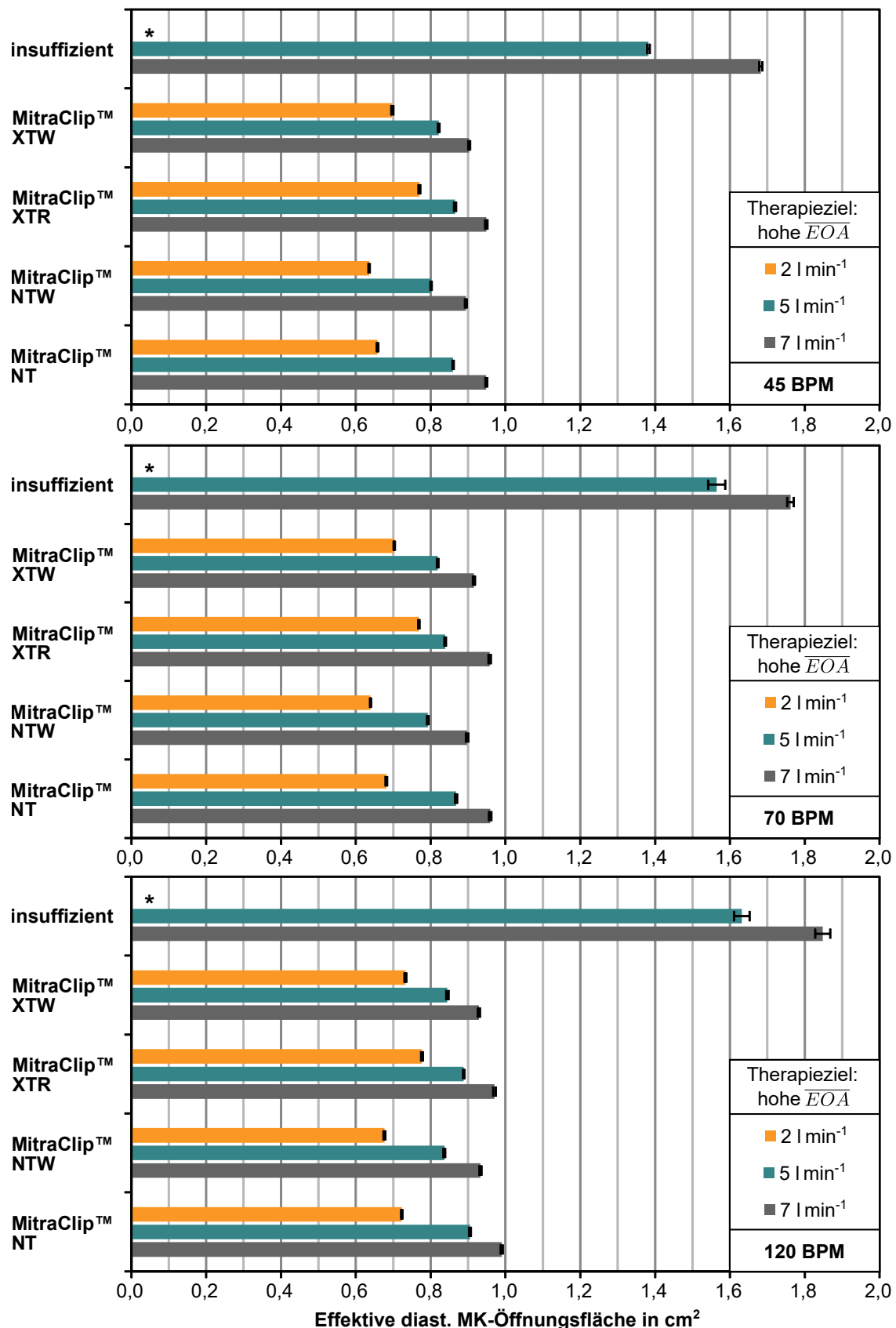


Abb. 35: Mittelwerte und Standardabweichungen der effektiven diastolischen Mitralklappenöffnungsfläche (\overline{EOA} , $n = 10$ Zyklen) für die MitraClip™-Implantate (Abbott, USA) und die insuffiziente Referenzeinstellung. Darstellung in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens (2–7 l min⁻¹) und der Herzfrequenz (45–120 BPM); * aufgrund der MK-Insuffizienz der Referenzeinstellung wurden die in Tab. 14 definierten Prüfparameter nicht erreicht.

In Folge der Implantation der Clipimplantate ist die *EOA* in Abhängigkeit sowohl der Herzfrequenz als auch des Herzzeitvolumens für alle Implantat-Prüfparameter-Kombinationen um 27–50 % gesunken. Trotz Abweichungen bei der initialen *EOA*, können damit die von Gooden et al. im Rahmen von *in vitro* Untersuchungen gemessenen relativen Reduktionsraten von 33,3 % bestätigt werden [296].

Einfluss des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz

In Analogie zu den Beobachtungen bei der *GOA* (vgl. Kap. 4.7.1) nimmt auch die *EOA* mit steigendem Herzzeitvolumen für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen zu. Für eine Herzfrequenz von 70 BPM beträgt die Zunahme der *EOA* bei einer Steigerung des Herzzeitvolumens von 2 l min^{-1} auf 7 l min^{-1} für die MitraClips™ NT $0,28\text{ cm}^2$ (41 %), NTW $0,26\text{ cm}^2$ (40 %), XTR $0,19\text{ cm}^2$ (25 %) und XTW $0,21\text{ cm}^2$ (30 %). Verglichen mit dem Einfluss des Herzzeitvolumens ist der Einfluss der Herzfrequenz auf die *EOA* schwach ausgeprägt. So beträgt die maximale herzfrequenzinduzierte Abweichung der *EOA* für den MitraClip™ NT, NTW, XTR und XTW jeweils 10 %, 6 %, 3 % und 5 %.

Einfluss des Clipimplantatdesigns

Der Vergleich der einzelnen Implantate zeigt in Analogie zu den Beobachtungen bei der *GOA*, dass die 3,3 mm breiten Clipimplantate (MitraClip™ NT und XTR) größere effektive diastolische MK-Öffnungsflächen aufweisen, als die beiden 5,2 mm breiten Clipimplantate (MitraClip™ NTW und XTW). Im direkten Vergleich der untersuchten Implantate zeigt der MitraClip™ XTR die größten effektiven diastolischen MK-Öffnungsflächen und damit im betrachteten Prüfparameterraum die beste Leistung.

Die experimentellen Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass für die untersuchten Referenzeinstellungen der Einsatz der 3,3 mm breiten MitraClips™ (NT, XTR) von Vorteil ist. Im direkten Vergleich der Clipimplantate mit identischen Breiten, zeigen die längeren Clipimplantate mit einer Gesamtlänge von 11 mm (MitraClip™ XTR und NTW) jeweils Vorteile gegenüber den mit einer Gesamtlänge von 8,4 mm kürzeren Clipimplantaten (MitraClip™ NT, NTW).

4.7.3 Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf den transmitralen Differenzdruck

Der transmitrale Differenzdruck (Δp) ist entsprechend der ISO 5910 eine zentrale Kennzahl zur Charakterisierung der Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten [45]. Die Ergebnisse des maximalen und mittleren diastolischen Differenzdruckes, sowie des maximalen und mittleren systolischen Differenzdruckes für die untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen sind in Tab. 16 dargestellt.

Tab. 16: Transmitrale Differenzdrücke für die untersuchten MitraClips™ (MC). Daten in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens ($2-7 \text{ l min}^{-1}$) und der Herzfrequenz (45–120 BPM).

	MC NT			MC NTW			MC XTR			MC XTW		
	$2 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$7 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$2 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$7 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$2 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$7 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$2 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$	$7 \frac{\text{l}}{\text{min}}$
45 BPM												
$\Delta p_{D,max}$ [mmHg]	7	22	31	8	24	34	6	22	32	7	24	35
$\overline{\Delta p}_D$ [mmHg]	5	14	20	5	15	23	4	14	21	5	15	23
$\Delta p_{S,min}$ [mmHg]	-112	-104	-107	-108	-105	-111	-112	-107	-112	-112	-105	-109
$\overline{\Delta p}_S$ [mmHg]	-63	-69	-73	-66	-72	-76	-62	-72	-76	-62	-70	-73
70 BPM												
$\Delta p_{D,max}$ [mmHg]	9	22	32	10	26	36	7	24	32	8	26	35
$\overline{\Delta p}_D$ [mmHg]	5	15	21	6	17	24	5	16	21	5	17	23
$\Delta p_{S,min}$ [mmHg]	-113	-106	-123	-113	-111	-120	-116	-111	-115	-114	-111	-115
$\overline{\Delta p}_S$ [mmHg]	-64	-69	-71	-66	-73	-74	-64	-73	-74	-64	-72	-74
120 BPM												
$\Delta p_{D,max}$ [mmHg]	9	23	32	10	26	36	5	23	34	9	26	37
$\overline{\Delta p}_D$ [mmHg]	5	15	22	6	17	24	5	16	23	6	17	25
$\Delta p_{S,min}$ [mmHg]	-116	-142	-162	-119	-136	-159	-121	-128	-143	-118	-131	-149
$\overline{\Delta p}_S$ [mmHg]	-61	-72	-75	-65	-73	-77	-66	-73	-77	-64	-73	-75

$\Delta p_{D,max}$ und $\overline{\Delta p}_D$: maximaler und mittlerer diastolischer Differenzdruck; $\Delta p_{S,max}$, $\Delta p_{S,min}$ und $\overline{\Delta p}_S$: maximaler, minimaler und mittlerer systolischer Differenzdruck

Aufgrund der erheblichen klinischen Bedeutung bei der Ermittlung der implantatinduzierten Beeinträchtigung des diastolischen Vorwärtsflusses, wird von den in Tab. 16 dargestellten Drücken nachfolgend insbesondere der mittlere diastolische transmitrale Differenzdruck betrachtet. Dieser dient in der klinischen Praxis u. a. als Kennzahl zur Identifikation implantatinduzierter MK-Stenosen (vgl. Kap. 4.5). Um die Vergleichbarkeit der Clipimplantate sowohl untereinander als auch relativ zur untherapierten Referenzeinstellung zu ermöglichen, sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen mittleren diastolischen Differenzdrücke in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens ($2-7 \text{ l min}^{-1}$) und der Herzfrequenz (45–120 BPM) in Abb. 36 dargestellt.

Bei den in Abb. 36 mit einem *-Symbol gekennzeichneten Messreihen der Referenzeinstellung konnte aufgrund der hochgradigen MK-Insuffizienz der in Tab. 14 definierte mittlere aortale Druck von 100 mmHg nicht erreicht werden. Bei allen anderen Messreihen wurden die geringsten mittleren diastolischen Differenzdrücke für jede Prüfparameterkombination wie erwartet bei der hochgradig insuffizienten Referenzeinstellung ermittelt. Die Analyse der Daten zeigt darüber hinaus auch, dass der mittlere diastolische Differenzdruck nicht nur in Abhängigkeit des Implantatdesigns variiert, sondern insbesondere auch vom Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz abhängig ist.

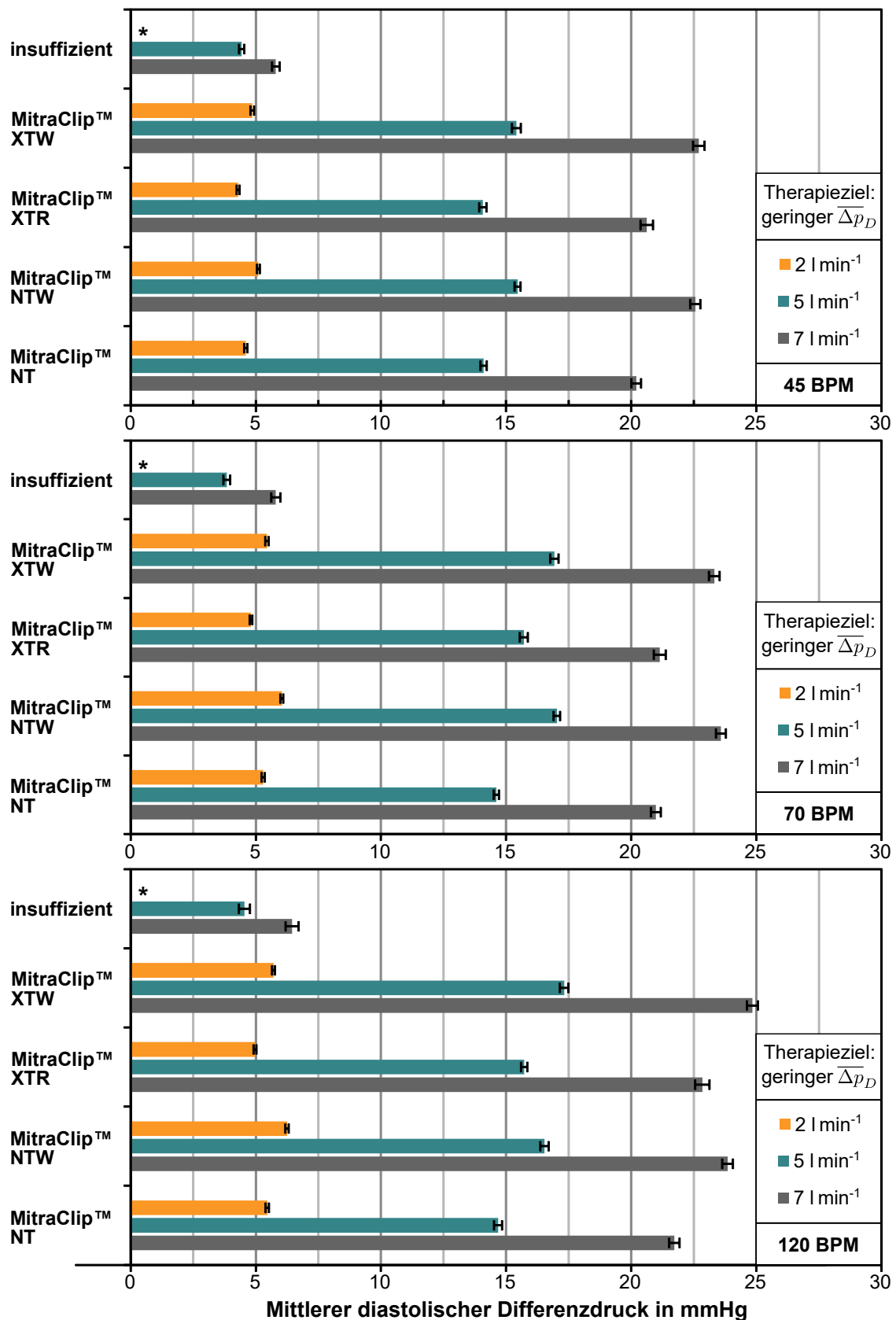


Abb. 36: Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren diastolischen Differenzdruckes ($\overline{\Delta p_D}$, $n=10$ Zyklen) für die MitraClip™-Implantate (Abbott, USA) und die insuffiziente Referenzeinstellung. Darstellung in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens (2–7 l min⁻¹) und der Herzfrequenz (45–120 BPM); * aufgrund der MK-Insuffizienz der Referenzeinstellung wurden die in Tab. 14 definierten Prüfparameter nicht erreicht.

Einfluss des Herzzeitvolumens

Wie in Tab. 16 und Abb. 36 dargestellt, steigt der diastolische Differenzdruck sowohl bei der insuffizienten Referenzeinstellung als auch bei allen untersuchten Clipimplantaten mit steigendem Herzzeitvolumen. So beträgt der über alle Clipimplantate gemittelte, mittlere diastolische Differenzdruck bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} gerade $5,2 \text{ mmHg}$. Infolge der Erhöhung des Herzzeitvolumens auf 5 l min^{-1} bzw. 7 l min^{-1} steigt dieser auf $15,6 \text{ mmHg}$ bzw. $22,4 \text{ mmHg}$.

Einfluss der Herzfrequenz

Im Vergleich zum Herzzeitvolumen hat die Herzfrequenz einen geringeren Einfluss auf den transmitralen diastolischen Differenzdruck. Die Daten in Abb. 36 zeigen allerdings, dass der diastolische Differenzdruck für jedes untersuchte Implantatdesign mit steigender Herzfrequenz zunimmt. So beträgt die relative Zunahme des diastolischen Differenzdruckes bei einer Steigerung der Herzfrequenz von 45 BPM auf 120 BPM für die MitraClips™ NT, NTW, XTR und XTW durchschnittlich jeweils 10% , 12% , 13% und 13% .

Einfluss des Clipimplantatdesigns

Bei dem Vergleich der in Abb. 36 dargestellten Daten für die untersuchten Implantatdesigns wird deutlich, dass die MitraClips™ NT und XTR mit einer Clipbreite von $3,3 \text{ mm}$ geringere diastolische Differenzdrücke verursachen, als die $5,2 \text{ mm}$ breiten MitraClips™ NTW und XTW. Dieser Effekt ist umso ausgeprägter, je größer das Herzzeitvolumen ist. Im Gegensatz zur Implantatbreite kommt der Implantatlänge allerdings eine untergeordnete Bedeutung zu. Der implantatdesignspezifische Vergleich zeigt, dass der MitraClip™ XTR bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} für alle untersuchten Herzfrequenzen den geringsten mittleren diastolischen Differenzdruck aufweist. Für Herzzeitvolumina von 5 l min^{-1} und 7 l min^{-1} zeigt das kürzeste und schmalste Clipimplantat, der MitraClip™ NT, den geringsten mittleren diastolischen Differenzdruck und damit das beste Therapieergebnis (vgl. Abb. 36).

Aus ingenieurwissenschaftlicher Perspektive kann das mit einem Clipimplantat therapierte *in vitro* MK-Modell in der *in vitro* Prüfkammer vereinfacht als fluidmechanische Blende interpretiert werden. Da für alle Clipimplantate identische Prüfparameter und eine identische Implantationsumgebung verwendet worden sind, ist die effektive Öffnungsquerschnittsfläche während der Diastole der determinierende Faktor für die Größe des transmitralen Differenzdruckes. Wie zuvor bereits in Abb. 35 gezeigt werden konnte, hat die senkrecht zur Hauptströmungsrichtung wirksame Clipbreite (b_{Clip}) dabei einen größeren Einfluss auf die resultierende *EOA*, als die parallel zur Hauptströmungsrichtung wirksame Cliplänge (l_{Clip}).

Eine überschlägige Berechnung des transmitralen Differenzdruckes in der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Prüfkammer ist nach Sigloch mittels Gl. 4.10 möglich [367]. Unter der Voraussetzung der Strömung eines inkompressiblen Fluids (NaCl) durch ein starres Rohr (Prüfkammer) kann der Differenzdruck als Funktion des dimensionslosen Widerstandsbeiwertes (ζ), der Dichte des Fluids (ρ) und der mittleren Strömungsgeschwindigkeit (\bar{v}) ausgedrückt werden (siehe Gl. 4.10) [367]:

$$\Delta p = p_2 - p_1 = \zeta \cdot \frac{\rho}{2} \cdot \bar{v}^2. \quad (4.10)$$

Nach der Substitution von \bar{v} entsprechend der Kontinuitätsgleichung als $\bar{v} = \frac{\dot{V}}{A}$ ergibt sich:

$$\Delta p = p_2 - p_1 = \zeta \cdot \frac{\rho}{2} \cdot \left(\frac{\dot{V}}{A} \right)^2. \quad (4.11)$$

Durch das Auflösen von Gl 4.11 nach ζ kann für den Widerstandsbeiwert folgenden Beziehung formuliert werden:

$$\zeta = \frac{2\Delta p}{\rho} \cdot \left(\frac{A}{\dot{V}} \right)^2. \quad (4.12)$$

Aufgrund der Pulsatilität der Strömung wird als Bezugsquerschnittfläche A die experimentell ermittelte effektive diastolische MK-Öffnungsfläche (EOA , siehe Gl. 4.9) und als relevanter Volumenstrom der experimentell ermittelte effektive Vorwärtsflussvolumenstrom (\dot{V}_D , siehe Gl. 4.8) verwendet. Die mittels Gl. 4.12 ermittelten Widerstandsbeiwerte sind in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17: Dimensionsloser Widerstandsbeiwert (ζ) für die MitraClip™ (MC) NT, NTW, XTR und XTW in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen (2–7 l min⁻¹) und der Herzfrequenz (45–120 BPM).

	MC NT	MC NTW	MC XTR	M XTW	insuffizient
45 BPM	ζ	ζ	ζ	ζ	ζ
2 l/min	1,002	0,998	0,999	0,929	*
5 l/min	1,010	1,001	0,999	1,002	1,002
7 l/min	0,998	1,002	1,003	1,001	1,001
70 BPM	ζ	ζ	ζ	ζ	ζ
2 l/min	1,006	1,001	0,996	1,001	*
5 l/min	1,001	1,001	1,000	1,002	0,999
7 l/min	1,002	0,987	1,001	1,002	1,003
120 BPM	ζ	ζ	ζ	ζ	ζ
2 l/min	0,991	1,003	0,959	0,998	*
5 l/min	0,991	0,952	0,991	1,002	0,999
7 l/min	1,000	0,994	0,999	1,002	1,003

* Aufgrund der hochgradigen MK-Insuffizienz wurden die in Tab. 14 definierten Prüfparameter nicht erreicht.

Da sowohl die Dichte des Prüfmediums als auch der Widerstandsbeiwert ($\zeta \approx 1$, vgl. Tab. 17) für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen annähernd konstant sind, kann nach Gl. 4.11 folgende Proportionalitätsbeziehung formuliert werden:

$$\Delta p \propto \left(\frac{\dot{V}_D}{EOA} \right)^2. \quad (4.13)$$

In Übereinstimmung mit den experimentellen Untersuchungen zeigt Gl. 4.13, dass der trans-mitrale Differenzdruck im besonderen Maße sowohl vom Herzzeitvolumen als auch von der EOA abhängig ist. Da es sich bei dem Herzzeitvolumen allerdings um einen systemischen, physiologischen Parameter handelt, kann durch die Clipdesignoptimierung nur via der EOA Einfluss auf den Differenzdruck genommen werden.

Vergleich mit Literaturdaten

In Analogie zu bereits veröffentlichten *in vivo* und *in vitro* Studien führt die Implantation von Clipimplantaten bei allen untersuchten Prüfparameterkombinationen zu einer Erhöhung des mittleren diastolischen Differenzdruckes gegenüber der untherapierten Konfiguration (vgl. Abb. 36) [79, 289, 292, 368]. Der Vergleich mit publizierten *in vivo* und *in vitro* Studien zeigt allerdings, dass die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten mittleren Differenzdrücke nur für geringe Herzzeitvolumina (2 l min^{-1}) und die untherapierte Referenzeinstellung mit den Literaturdaten übereinstimmen (vgl. Tab. 16 und Abb. 36). Für größere Herzzeitvolumina (5 l min^{-1} , 7 l min^{-1}) sind nach Kenntnisstand des Verfassers noch keine Literaturdaten für den mittleren Differenzdruck veröffentlicht worden.

Konkret haben Gooden et al. in einer *in vitro* Studie nach der Implantation eines MitraClip™ NT bei einem Herzzeitvolumen von 3 l min^{-1} und einer relativen Systolendauer von 12% einen mittleren diastolischen Differenzdruck von 4,0 mmHg gemessen [296]. In einer weiteren *in vitro* Studie von Sturla et al. wurde nach der Implantation eines MitraClip™ NT bei einer Herzfrequenz von 100 BPM und einem Herzzeitvolumen von $4,4 \text{ l min}^{-1}$ ein mittlerer diastolischer Differenzdruck von 5,4 mmHg bestimmt [79]. In klinischen Studien, wie z. B. in der Veröffentlichung von Praz et al. wurden nach der Implantation eines MitraClip™ XTR Implantates mittlere diastolische Differenzdrücke von 3,5 mmHg ermittelt [368].

Der Vergleich der experimentell ermittelten Daten mit den Literaturdaten zeigt, dass die im Rahmen dieser Arbeit für einen Volumenstrom von 2 l min^{-1} ermittelten, mittleren diastolischen Differenzdrücke für den MitraClip™ NT (5 mmHg) vergleichbar mit den Daten von Gooden et al. (4 mmHg) sind [296]. Bislang sind mit einem Herzzeitvolumen von $4,4 \text{ l min}^{-1}$ nur in der Arbeit von Sturla et al. vergleichsweise hohe Herzzeitvolumina untersucht worden [79]. Der von dieser Arbeitsgruppe ermittelte mittlere diastolische Differenzdruck nach der

Implantation des MitraClip™ NT liegt mit 5,4 mmHg allerdings deutlich unterhalb der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten mittleren diastolischen Differenzdrücke von 15 mmHg für ein Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} .

Obwohl bislang noch keine experimentellen Daten zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten bei klinisch relevanten Volumenströmen von $\geq 5 \text{ l min}^{-1}$ existieren, ist davon auszugehen, dass der mittlere diastolische Differenzdruck in den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen tendenziell überschätzt wird. Für diese Beobachtung gibt es zwei sich gegenseitig verstärkende Ursachen, welche jeweils die Größe der MK-Öffnungsfläche betreffen.

Ursache I: Wie in Kap. 4.7.1 gezeigt werden konnte, ist die initiale MK-Öffnungsfläche des *in vitro* MK-Modells ($GOA = 2,2 \text{ cm}^2$) geringer als in den obengenannten *in vitro* und *in vivo* Studien ($GOA \geq 4,0 \text{ cm}^2$). Wie in Gl. 4.13 dargestellt werden konnte, besteht ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Differenzdruck und dem Quadrat der MK-Öffnungsfläche. Eine im Vergleich zur klinischen Praxis geringe initiale MK-Öffnungsfläche resultiert demnach insbesondere bei hohen Volumenströmen in erhöhten Differenzdrücken.

Ursache II: Im Gegensatz zur oben genannten *in vivo* Studie wurde der MK-Anulus für die *in vitro* Untersuchungen fest eingespannt [368]. Dieses Vorgehen garantiert die Reproduzierbarkeit der Messwerte, führt aber dazu, dass die MK-Anulusfläche während des Herzzyklus konstant ist. Eine Vergrößerung der MK-Anulusfläche und damit der EOA während der Diastole, wie in *in vivo* Untersuchungen ist dementsprechend nicht möglich.

4.7.4 Untersuchung des Einflusses des Clipimplantatdesigns auf die Regurgitation

Die Regurgitationsfraktion ist ein wesentlicher hämodynamischer Parameter zur Beurteilung der peri- bzw. postoperativen Reduktion der MK-Insuffizienz [13–15, 45]. Für die in Tab. 14 definierten Prüfparameterräume wurde diese für die MitraClips™ NT, XTR, NTW und XTW im Vergleich zur hochgradig insuffizienten Referenzeinstellung in *in vitro* Untersuchungen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens (2 l min^{-1} , 5 l min^{-1} , 7 l min^{-1}) und der Herzfrequenz (45 BPM, 70 BPM, 120 BPM) in Abb. 37 dargestellt. Darüber hinaus sind die relativen Anteile des Schließ- und Leckagevolumens an der Regurgitationsfraktion dargestellt. Bei den in Abb. 37 mit einem *-Symbol gekennzeichneten Messreihen konnte aufgrund der hochgradigen MK-Insuffizienz der in Tab. 14 definierte mittlere aortale Druck von 100 mmHg nicht erreicht werden. Bei allen anderen Messreihen wurden die maximalen Regurgitationsfraktionen für jede Prüfparameterkombination wie erwartet bei der hochgradig insuffizienten Referenzeinstellung ermittelt.

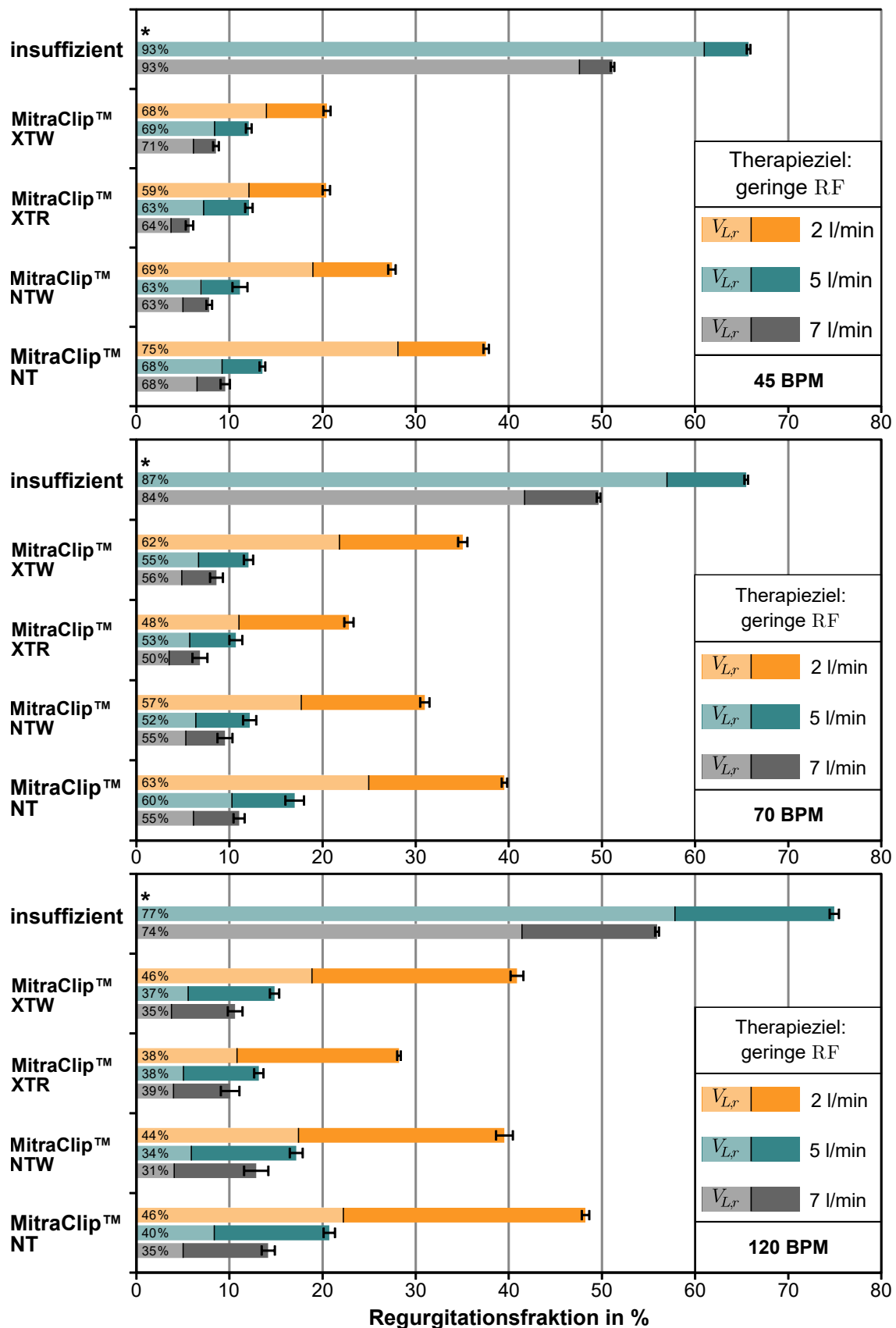


Abb. 37: Mittelwerte und Standardabweichungen der Regurgitationsfraktionen (RF , $n = 10$ Zyklen) für die MitraClip™-Implantate (Abbott, USA) im Vergleich zur insuffizienten Referenzeinstellung. Darstellung in Abhängigkeit des Herzzeitvolumens ($2-7 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$) und der Herzfrequenz ($45-120 \text{ BPM}$); zusätzlich ist der Relativanteil des Leckagevolumens ($V_{L,r}$) am Regurgitationsvolumen dargestellt; * aufgrund der MK-Insuffizienz der Referenzeinstellung wurden die in Tab. 14 definierten Prüfparameter nicht erreicht.

Wie in bereits veröffentlichten klinischen Studien und *in vitro* Untersuchungen gezeigt werden konnte, führt die Implantation von MitraClip™-Implantaten bei allen untersuchten Prüfparameterkombinationen zu einer deutlichen Reduktion der Regurgitationsfraktion [28, 30, 35, 82, 287, 296]. Deutlich wird aber auch, dass die Regurgitationsfraktion nicht nur in Abhängigkeit des eingesetzten Implantates, sondern auch in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz variiert.

Einfluss des Herzzeitvolumens

Für alle gemessenen Implantat-Prüfparameter-Kombinationen konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass die Regurgitationsfraktion mit steigendem Herzzeitvolumen sinkt (siehe Abb. 37). Auffällig sind dabei vor allem die im Vergleich zu höheren Herzzeitvolumina hohen Regurgitationsfraktionen, welche bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} gemessen wurden. Die über die vier untersuchten Clipimplantate gemittelte Regurgitationsfraktion beträgt bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} 32,6 %. Durch die Steigerung der Herzzeitvolumina auf 5 l min^{-1} bzw. 7 l min^{-1} sinken die Regurgitationsfraktionen deutlich. So beträgt die über alle Implantatdesigns gemittelte Regurgitationsfraktion bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} 13,5 % und sinkt bei einem Herzzeitvolumen von 7 l min^{-1} auf 9,6 %.

Einfluss der Herzfrequenz

Im Vergleich zum Herzzeitvolumen hat die Herzfrequenz einen geringeren Einfluss auf die Regurgitationsfraktion. Die Analyse der über alle untersuchten Clipimplantate gemittelten Regurgitationsfraktionen zeigt allerdings deutlich, dass eine Steigerung der Herzfrequenz zu einer Steigerung der Regurgitationsfraktion führt. Konkret beträgt die durchschnittliche Regurgitationsfraktion über alle untersuchten Herzzeitvolumina und Clipimplantate bei einer Herzfrequenz von 45 BPM gerade 15,2 %. Diese erhöht sich bei einer Herzfrequenz von 70 BPM zunächst auf 18,0 % und steigt bei einer Herzfrequenz von 120 BPM auf 22,5 %.

Darüber hinaus hat die Herzfrequenz einen entscheidenden Einfluss auf das Verhältnis von Schließ- und Leckagevolumen am gesamten Regurgitationsvolumen (vgl. Gl. 4.2). Wie in Abb. 37 dargestellt, nimmt mit steigender Herzfrequenz der Relativanteil des Leckagevolumens ab. Während der Relativanteil des Leckagevolumens am Regurgitationsvolumen bei einer Frequenz von 45 BPM über alle Implantat-Prüfparameter-Kombinationen gemittelt 67 % beträgt, sinkt dieser bei einer Herzfrequenz von 120 BPM auf durchschnittlich 39 %.

Einfluss des Implantatdesigns

Die untersuchten MitraClips™ führen bei allen Prüfparameterkombinationen mindestens zur Reduktion der Regurgitationsfraktion auf weniger als 49 %. In Anlehnung an die Vorgaben

der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie entspricht dies einer Verbesserung um mindestens eine Graduierungsstufe auf eine mittelgradige MK-Insuffizienz (Grad 3+, vgl. Tab. 5) [9, 29, 209, 218]. Für Herzzeitvolumina von 5 l min^{-1} und 7 l min^{-1} sinkt die Regurgitationsfraktion, mit Ausnahme des MitraClip™ NT bei einer Herzfrequenz von 120 BPM, sogar auf unter 20 %. Bei ausschließlicher Betrachtung der Regurgitationsfraktion entspricht dies einer Reduktion von einer schwergradigen (Grad 4+) auf eine höchstens mittelgradige MK-Insuffizienz (Grad 2+, vgl. Abb. 37).

Das in klinischen Veröffentlichungen von Buzzatti et al., Yeo et al., und Stone et al. definierte Therapieziel einer Reduktion auf eine mittelgradige MK-Insuffizienz (Grad 2+) kann dementsprechend für alle Implantatdesigns bei einem Herzzeitvolumen von mindestens 5 l min^{-1} erreicht werden (vgl. Kap. 3.3.1 und Tab. 5) [29, 243, 244]. Diese Messdaten korrelieren sowohl mit den von Gooden et al. *in vitro* gemessenen Regurgitationsfraktionen nach der Implantation eines MitraClip™ NT in eine hochgradig insuffiziente porcine Mitralklappe, als auch mit den in Tab. 18 dargestellten klinischen Studien.

Tab. 18: Reduktion der transmitralen Regurgitation nach der Implantation des MitraClip™ NT in klinischen Studien; angegeben ist jeweils der Anteil der Personen mit einer präinterventionellen MK-Insuffizienz der NYHA-Klasse III/IV bzw. mit einer postinterventionellen Regurgitationsfraktion von \leq Grad 2+; modifiziert nach [251].

Autoren	Anzahl Patienten	NYHA Klasse III/IV, präinterventionell in %	Regurgitation Grad \leq 2+, postinterventionell in %
Altiok et al. [287]	39	100	97
Franzen et al. [369]	50	100	92
Adamo et al. [370]	62	100	86
Berardini et al. [371]	75	100	84
Melisurgo et al. [372]	73	82	100
Azzalini et al. [373]	77	91	94
Matsumoto et al. [374]	91	96	92
Conradi et al. [375]	95	98	95
Rudolph et al. [376]	140	96	92
Schäfer et al. [377]	393	87	92
Nickenig et al. [276]	452	89	98

NYHA: New York Heart Association (engl.)

In diesen klinischen Studien kamen MitraClips™ der ersten und zweiten Produktgeneration zum Einsatz. Obwohl diese hinsichtlich ihrer Ausstattung und ihres Funktionsumfangs Unterschiede zum MitraClip™ NT der vierten Produktgeneration aufweisen, entspricht deren Design dem in dieser Arbeit untersuchten MitraClip™ NT-Design.

Der Vergleich der untersuchten Implantatdesigns zeigt, dass der MitraClip™ NT bei allen Prüfparameterkombinationen die größte Rest-Regurgitationsfraktion aufweist (vgl. Abb. 37). Besonders markant ist diese Charakteristik bei geringen Herzzeitvolumina. Gemittelt über

die untersuchten Herzfrequenzen beträgt die Regurgitationsfraktion für den MitraClip™ NT bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} 41,8%. Damit liegt diese deutlich oberhalb der gemittelten Regurgitationsfraktionen der MitraClips™ NTW, XTR und XTW mit jeweils 32,7%, 23,8% bzw. 32,1% bei dem gleichen Herzzeitvolumen. Für höhere Herzzeitvolumina (5 l min^{-1} , 7 l min^{-1}) sind die Unterschiede der gemessenen Regurgitationsfraktion für die einzelnen Clipimplantate allerdings weniger stark ausgeprägt (vgl. Abb. 37).

In den *in vitro* Untersuchungen wurden für den MitraClip™ XTR für alle Prüfparameterkombinationen die geringsten Regurgitationsfraktionen gemessen. Insbesondere bei einem geringen Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} zeigte dieser sowohl bessere Resultate als der kürzere MitraClip™ NT, als auch die breiteren MitraClips™ NTW und XTW (vgl. Tab. 6).

4.8 Fazit zur entwickelten *in vitro* Prüfmethode

Die fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten zur Therapie der MK-Insuffizienz ist ein vergleichsweise junges Forschungsfeld. Obwohl der MK-Apparat bereits seit Mitte der 2000er-Jahre insbesondere durch die Arbeitsgruppe um Yoganathan et al. fluidmechanisch charakterisiert worden ist, wurden die ersten *in vitro* Untersuchungsergebnisse zur fluidmechanischen Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten erst im Jahr 2017 durch Sturla et al. veröffentlicht [79, 300, 302, 303]. Seitdem haben mit Bloodworth et al. (2018), Jaworek et al. (2019) und Gooden et al. (2020) nur drei weitere Arbeitsgruppen *in vitro* Studienergebnisse zu dieser Thematik publiziert [295, 296, 298]. Gemeinsam ist diesen Studien, dass einerseits tierische MK-Apparate als Implantationsumgebung verwendet und andererseits ausschließlich das Implantatdesign des MitraClip™ NT bzw. Surrogatimplantate mit identischer Geometrie untersucht werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sind umfangreiche *in vitro* Prüfmethode zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten unter Berücksichtigung klinisch relevanter Prüfparameter in Anlehnung an die ISO 5910 entwickelt worden. Um die Leistungsfähigkeit der entwickelten Prüfmethode zu demonstrieren, wurden vier MitraClip™-Implantate der vierten Produktgeneration in einer Benchmark-Studie fluidmechanisch charakterisiert. Da im Rahmen dieser Arbeit die Prüfparameterräume bisheriger *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen deutlich erweitert worden sind, können die Ergebnisse bislang veröffentlichter Studien nur partiell quantitativ bzw. ausschließlich qualitativ mit den experimentellen Ergebnissen dieser Arbeit verglichen werden.

***In vitro* Mitralklappenmodell und fluidmechanisches Kreislaufmodell**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinisch etablierte Clipimplantate (MitraClip™ NT, NTW, XTR, XTW) mit variierenden Implantatdesigns umfangreich *in vitro* charakterisiert. Um

die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten mit zukünftigen Arbeiten garantieren zu können, wurden die fluidmechanischen Untersuchungen in Anlehnung an die Vorgaben der ISO 5910 durchgeführt [45]. Als Implantationsumgebung wurde im Gegensatz zu früheren *in vitro* Studien ein artifizielles *in vitro* MK-Modell eingesetzt. Dieses ermöglicht einerseits die fluidmechanische Charakterisierung in einer reproduzierbaren Implantationsumgebung, weist allerdings hinsichtlich der Komplexität des subvalvulären MK-Apparates sowie der Kontraktilität der anatomischen Kompartimente elementare Vereinfachungen auf (vgl. Kap. 4.1). Um den Einfluss der fehlenden Kontraktilität des MK-Anulus zu kompensieren, wurde das *in vitro* MK-Modell so gewählt, dass dieses die Geometrie humaner MK-Apparate sowohl während der LV-Diastole als auch während der LV-Systole bestmöglich approximiert.

In Analogie zu bereits veröffentlichten Studien erfolgt die fluidmechanische Charakterisierung unter physiologischen, pulsatilen Strömungsbedingungen. Um klinisch relevante Druck- und Volumenstromkennlinien erzeugen zu können, wurde ein fluidmechanisches Kreislaufmodell eingesetzt, welches über eine Hubkolbenpumpe, vier justierbare Compliance-Kammern sowie jeweils einen konstanten und einen justierbaren Strömungswiderstand verfügt (vgl. Kap. 4.3). Mithilfe der eingesetzten Drucksensoren in aortaler, atrialer und ventrikulärer Position sowie einem Volumenstromsensor in ventrikulärer Position können u. a. die transmitralen Differenzdrücke und Volumenströme mit einer Frequenz von 200 Hz gemessen werden. Die Messgenauigkeiten der verbauten Sensoren innerhalb der relevanten Messbereiche entsprechen dabei den in der ISO 5910 definierten Anforderungen [45]. Hochgeschwindigkeitskameras in atrialer und ventrikulärer Position ermöglichen darüber hinaus die kameraoptische Charakterisierung des MK-Öffnungs- und Schließvorganges.

Die im Rahmen dieser Arbeit speziell für die fluidmechanische Charakterisierung von Clipimplantaten entwickelte Prüfkammer erfüllt drei wesentliche Anforderungen: I) intra- und extraluminale optische Zugänglichkeit der Implantationsumgebung, II) reproduzierbare Einspannung des MK-Anulus, und III) reproduzierbare Einstellung variierender MK-Pathologien während einer Echtzeitfunktionsprüfung. In diesem Zusammenhang ermöglicht die Prüfkammer die für *in vitro* Untersuchungen der Mitralklappe typische feste Einspannung des MK-Anulus während der fluidmechanischen Charakterisierung [295, 296]. Im Rahmen des *in vitro* Modellbildungsprozesses wird damit sowohl die physiologische Faltung des MK-Anulus um die kommissurale Achse, als auch die sphinkterische Kontraktion in der Anulusebene und die Translation in apiko-basaler Richtung vernachlässigt (vgl. Kap. 2.2.1). Dieses Vorgehen limitiert einerseits die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse in die klinische Praxis, ermöglicht aber andererseits die reproduzierbare Untersuchung variierender Implantatdesigns unter exakt definierbaren Prüfbedingungen. Während in bisher publizierten Studien ausschließlich die Position der beiden Papillarmuskelkomplexe variiert werden konnte, er-

möglicht die entwickelte Prüfkammer darüber hinaus die reproduzierbare Erzeugung von MK-Pathologien durch die variable Anpassung der Sehnenfadnlängen.

Als einheitliche Referenzeinstellung der Implantationsumgebung wurde für die experimentellen Untersuchungen eine hochgradige MK-Insuffizienz mit einem Prolaps des P2-Segmentes und einer Regurgitationsfraktion von 65,5 % eingestellt (vgl. Kap. 4.6). In Anlehnung an die ISO 5910 wurde diese Referenzeinstellung bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} , einer Herzfrequenz von 70 BPM und einem mittleren aortalen Druck von 100 mmHg durch die iterative Modifikation der Sehnenfadnlängen eingestellt (vgl. Kap. 4.6.1). Da das kommerzielle MitraClip™ Delivery System den klinischen Anforderungen entsprechend nur für die einmalige Implantation der Clipimplantate ausgelegt ist, wurde für die wiederholte Implantation ein Applikationssystem entwickelt und additiv gefertigt (vgl. Kap. 4.6.2). Dieses ermöglicht im Gegensatz zum kommerziellen MitraClip™ Delivery System neben der wiederholten Implantation der Clipimplantate auch deren Explantation.

Prüfparameterräume und Kennzahlen zur fluidmechanischen Charakterisierung von Clipimplantaten

In Anlehnung an die Literatur wurden mit dem Herzzeitvolumen, der Herzfrequenz, der relativen Systolendauer und dem mittleren aortalen Druck vier Prüfparameter für die experimentellen Untersuchungen identifiziert. Diesen Prüfparametern wurden unter Berücksichtigung klinisch relevanter Beanspruchungssituationen und der ISO 5910 spezifische Prüfparameterräume zugeordnet [45]. Auf der Grundlage dieser Prüfparameterräume wurden anschließend neun diskrete Prüfparameterkombinationen für die experimentellen Untersuchungen der Clipimplantate im fluidmechanischen Kreislaufmodell definiert (vgl. Kap. 4.4).

Als relevante Kennzahlen zur Beschreibung der Leistungsfähigkeit der Clipimplantate während der LV-Diastole, wurden der mittlere diastolische Differenzdruck und die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche gemessen und jeweils über 10 Zyklen gemittelt. Die Regurgitationsfraktion wurde gleichermaßen zur Quantifizierung des implantatinduzierten Einflusses auf den MK-Apparat während der LV-Systole ausgewertet. Mithilfe einer zu diesem Zweck programmierten, parallelisierbaren Anwendung wurde darüber hinaus basierend auf den Videosequenzen der Hochgeschwindigkeitskamera die geometrische MK-Öffnungsfläche aus atrialer Perspektive in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt.

Obwohl die MK-Anulusfläche des verwendeten *in vitro* MK-Modells der mittleren physiologischen MK-Anulusfläche entspricht, ist die diastolische MK-Öffnungsfläche der untersuchten Referenzeinstellung mit einer Fläche von $2,2 \text{ cm}^2$ gering im Verhältnis zu veröffentlichten *in vitro* und *in vivo* Studien (vgl. Kap. 4.1 und Kap. 4.6.1) [292, 370]. Dies führt in der Folge dazu, dass die effektiven diastolischen MK-Öffnungsflächen geringer und die diastolischen Differenzdrücke höher ausfallen als in klinischen Studien (vgl. Gl. 4.13) [79, 296, 368]. Neben

der geringen initialen MK-Öffnungsfläche wird außerdem die Vernachlässigung der Kontraktilität des subvalvulären MK-Apparates und des MK-Anulus als Ursache für die vergleichsweise hohen mittleren diastolischen Differenzdrücke vermutet. Diese würde sowohl durch die Kontraktion der Papillarmuskeln als auch durch die sphinkterische Dilatation des MK-Anulus während der LV-Diastole, zu einer Vergrößerung der MK-Öffnungsfläche um bis zu 20–34 % im Vergleich zur Mesosystole führen und damit zur Reduktion des diastolischen Differenzdruckes beitragen [102, 109, 118, 122–125]. Auch wenn die absoluten Messergebnisse der *in vitro* Untersuchung nicht unmittelbar mit den klinischen Daten vergleichbar sind, korrelieren die relativen Änderungen der ermittelten Kennzahlen mit publizierten *in vivo* und *in vitro* Untersuchungen (vgl. Kap. 4.7.1, 4.7.2, 4.7.3) [79, 289, 292]. Konkret wurde in diesem Zusammenhang in Übereinstimmung mit Literaturdaten für die untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen eine postoperative Reduktion der effektiven diastolischen MK-Öffnungsfläche von 27–50 % gemessen (vgl. Kap. 4.7.2) [296].

Die im Rahmen der fluidmechanischen Untersuchungen durchgeführten Analysen der geometrischen MK-Öffnungsflächen haben sich insbesondere bei der Identifikation von implantatinduzierten Veränderungen des dynamischen MK-Öffnungs- und Schließvorganges als aussagekräftig erwiesen (vgl. Kap. 4.7.1). Dabei konnte festgestellt werden, dass die Implantation der Clipimplantate per se zur Verzögerung des Öffnungs- und Schließvorganges führt. Die implantatdesignspezifischen Unterschiede lagen allerdings in der Größenordnung von 10 ms und damit in derselben Größenordnung, wie die Messunsicherheit von ± 5 ms. Darüber hinaus konnten die Untersuchungsergebnisse von Sturla et al. bestätigt werden, welche bei der Clipimplantation in zentraler A2/P2-Position, eine nahezu symmetrische Aufteilung der MK-Öffnungsfläche in einen anterolateralen und einen posteromedialen Anteil gezeigt haben (vgl. Abb. 33) [79].

Während der mittlere diastolische Differenzdruck und die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche vor allem Kennzahlen zur Quantifizierung implantatinduzierter MK-Stenosen darstellen, ist die Regurgitationsfraktion ein determinierender Faktor bei der Beurteilung der Reduktion der MK-Insuffizienz. Die experimentellen Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung mit klinischen Studien, dass der Einsatz von Clipimplantaten einerseits das Auftreten eines MK-Prolaps wirksam verhindert und andererseits die Regurgitation deutlich reduziert [28, 30, 35, 82, 287, 296]. Außerdem konnte für alle Implantat-Prüfparameter-Kombinationen eine Reduktion des Regurgitationsschweregrades festgestellt werden. Konkret wurde bei einem Herzzeitvolumen von 2 l min^{-1} eine Reduktion der MK-Insuffizienz um eine Graduierungsstufe auf Grad 3+ und für Herzzeitvolumina von $5–7 \text{ l min}^{-1}$ um mindestens zwei Graduierungsstufen auf Grad 2+ ermittelt (vgl. Kap. 4.7.4).

5 Entwicklung eines *in silico* Simulationsmodells zur Charakterisierung der minimalinvasiven Cliptherapie

Zusätzlich zu den entwickelten experimentellen *in vitro* Methoden ist im Rahmen dieser Arbeit ein Fluid-Struktur-Interaktionssimulationsmodell zur Charakterisierung der minimalinvasiven Cliptherapie entwickelt worden. Dieses ermöglicht die virtuelle Clipimplantation sowie die kennzahlbasierte Charakterisierung von beliebigen Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien. Als Grundlage für die numerische Modellbildung ist der hydromechanische *in vitro* Prüfstand inklusive des artifiziellen *in vitro* Mitralklappenmodells verwendet worden.

Im nachfolgenden Kapitel werden das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Simulationsmodell zunächst in den Stand der Technik eingeordnet (Kap. 5.1) und darauf aufbauend die mathematischen Grundlagen für die Implementierung des numerischen Modells eingeführt (Kap. 5.2). Anschließend werden die entwickelten Material- und Geometriemodelle des MK-Apparates und der Clipimplantate (Kap. 5.3 – Kap. 5.6) sowie die definierten Rand- und Kontaktbedingungen für den virtuellen Implantationsvorgang dargestellt (Kap. 5.7 – Kap. 5.9). Zur Demonstration der Leistungsfähigkeit des Simulationsmodells werden die *in silico* Daten abschließend mit *in vitro* Daten validiert (Kap. 5.10) und der Einfluss variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien in einer Benchmark-Studie untersucht (Kap. 5.12).

5.1 Überblick numerischer Modelle des Mitralklappenapparates

Durch erhebliche Weiterentwicklungen sowohl im Hardware- als auch im Softwarebereich sind numerische Simulationen heute in vielen forschungsgetriebenen Wirtschaftsbereichen als effektive Werkzeuge im Entwicklungsprozess etabliert. Auch bei der Produktentwicklung im kardiovaskulären Bereich ,z. B. bei der Entwicklung von Stents und Aortenklappenprothesen, werden numerische Simulationen bereits erfolgreich eingesetzt [378–384]. Während numerische Simulationen zunächst als kostengünstige Alternativen zu ressourcenintensiven *in vivo* Studien genutzt worden sind, werden diese heute von Zulassungsbehörden für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten gefordert [45, 385].

Trotz der hohen Rechenleistung aktueller Hardwarekomponenten stellt die numerische Modellierung der Cliptherapie bis heute eine ingenieurwissenschaftliche Herausforderung dar. Diese lässt sich in drei wesentliche Aspekte unterteilen:

- biomechanische Modellierung der großen nichtlinearen Verformungen der Komponenten des MK-Apparates;
- Modellierung der Interaktion von Clipimplantaten mit dem MK-Apparat;
- Modellierung der bidirektionalen Interaktion des strömenden Blutes sowohl mit dem MK-Apparat als auch mit den Clipimplantaten.

Um biomechanische Vorgänge am MK-Apparat numerisch untersuchen zu können, haben unterschiedliche Arbeitsgruppen in der Vergangenheit den MK-Apparat und das strömende Blut jeweils als isolierte, struktur- und strömungsmechanische Teildomains betrachtet. Ein Überblick relevanter Publikationen aus den Bereichen der numerischen Strömungsmechanik (engl. Computational Fluid Dynamics, CFD) und der numerischen Strukturmechanik (engl. Computational Structural Dynamics, CSD) ist in Kap. 5.1.1 und Kap. 5.1.2 dargestellt.

Obwohl in den isolierten CSD- und CFD-Simulationsmodellen Annahmen getroffen worden sind, um das Fehlen des jeweils vernachlässigten Teilproblems zu kompensieren, können die physikalischen, bidirektionalen Interaktionen mit diesen Modellierungsansätzen nicht vollständig abgebildet werden. Um diese Limitation zu adressieren, haben Arbeitsgruppen aus unterschiedlichen Fachbereichen numerische Verfahren entwickelt, bei denen durch den Einsatz geeigneter Kopplungsalgorithmen Interaktionen zwischen der Struktur- und Fluid-domain simuliert werden können. Diese Verfahren werden nachfolgend als Fluid-Struktur-Interaktions (FSI)-Simulationen bezeichnet.

In Kap. 5.1.3 werden aktuelle FSI-Simulationsmethoden zunächst klassifiziert und hinsichtlich ihrer Eignung zur Simulation der Cliptherapie eingeordnet. Darauf aufbauend werden die Grundgleichungen der Struktur- und Strömungsmechanik vorgestellt und deren Implementierung am Beispiel des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten FSI-Modells beschrieben (Kap. 5.2). Dieses FSI-Modell erlaubt im Gegensatz zu den bisher publizierten Simulationsmodellen sowohl die Analyse des biomechanischen Einflusses variierender Clipimplantat-designs als auch die Charakterisierung variierender Implantationsstrategien.

5.1.1 Strukturmechanische Modelle des Mitralklappenapparates

Strukturmechanische Simulationen werden seit drei Jahrzehnten zur *in silico* Charakterisierung des MK-Apparates eingesetzt. Anwendung finden diese sowohl bei der Analyse zeitabhängiger, physiologischer und pathophysiologischer Zustände des MK-Apparates als auch zur Untersuchung des Einflusses variierender MK-Therapieverfahren [222].

Die erste transiente 3D-CSD-Simulationsstudie, in welcher alle funktionell bedeutsamen Komponenten des MK-Apparates modelliert worden sind, wurde 1993 von Kunzelman et al. veröffentlicht [47]. Das in dieser Arbeit entwickelte Geometriemodell basierte auf *ex vivo* Daten eines porkinen Herzens. Unter Verwendung eines linear-elastischen, anisotropen Materialgesetzes und variierenden MK-Segeldicken wurde hier der Einfluss der Kontraktion des MK-Anulus und der Papillarmuskeln auf die Spannungsverteilung in den MK-Segeln während der LV-Systole untersucht. Dieses CSD-Modell wurde in den Folgejahren sukzessive weiterentwickelt, um den biomechanischen Einfluss von MK-Reparaturverfahren und pathologischen Veränderungen auf den MK-Apparat zu untersuchen [48, 84, 117, 386, 387].

Mechanische Nichtlinearitäten des MK-Apparates wurden erstmals in der Arbeit von Dal Pan et al. bei der Untersuchung der chirurgischen Edge-to-Edge Reparatur nach Alfieri berücksichtigt [388]. Der in Kap. 2.2.2 beschriebene nicht-lineare Zusammenhang zwischen der mechanischen Spannung und der Dehnung wurde dort basierend auf den experimentellen Zugversuchsdaten von Barber et al. durch ein Polynom fünften Grades approximiert [389]. Obwohl die Implementierung eines nicht-linearen Materialgesetzes die Aussagekraft des Modells gegenüber vorherigen Arbeiten erweiterte, limitierte die Vernachlässigung der Sehnenfäden die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse in die klinische Praxis.

Im Zuge der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren konnten die Limitationen hinsichtlich des Komplexitätsgrades der eingesetzten Geometriemodelle adressiert werden. Während Geometriemodelle zuvor entweder auf postmortem Untersuchungen humaner oder tierischer MK-Apparate basierten, haben Vota et al. 2008 erstmals Daten aus transthorakalen, echokardiografischen Untersuchungen zur Rekonstruktion patientenspezifischer Geometriemodelle eingesetzt [55]. Für die numerischen Untersuchungen wurde der enddiastolische Zustand des MK-Apparates als initiale, unbelastete Konfiguration definiert [47, 55, 222]. Die strukturmechanischen Eigenschaften der MK-Segel wurden in dieser Studie durch ein transversal isotropes, hyperelastisches Materialgesetz, welches ursprünglich von Prot et al. publiziert worden ist, abgebildet [390]. Im Gegensatz dazu wurden die Sehnenfäden durch ein isotropes, hyperelastisches Materialgesetz modelliert, welches die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen von Kunzelman et al. approximiert [179].

In der Folge haben weltweit Arbeitsgruppen zunehmend elaborierte, patientenspezifische Geometriemodelle basierend auf 3D-transthorakalen-echokardiografischen [55], 3D-transösophagealen-echokardiografischen [63, 65, 391, 392], magnetresonanztomografischen [78, 79, 89, 393, 394] und computertomografischen Daten [64, 68] generiert. Durch die zeitgleich stattfindenden Weiterentwicklungen chirurgischer und interventioneller Verfahren zur Therapie der MK-Insuffizienz wurden zahlreiche numerische Untersuchungen zum Sehnenfadenersatz [53, 85–88, 222], Anuloplastieverfahren [52, 89–91, 392] und der Transkatheter Edge-to-Edge Reparatur [52, 77–80, 366, 391, 395] durchgeführt. Eine Übersicht ausgewählter FE-Simulationen, welche u. a. den biomechanischen Einfluss unterschiedlicher Implantationsstrategien auf den MK-Apparat untersucht haben, ist in Tab. 19 dargestellt.

So untersuchten die Arbeitsgruppen von Sturla et al., Morgan et al. und Zhang et al. den Einfluss einer vollständigen, symmetrischen Clipverankerung im Vergleich zu einer partiellen bzw. asymmetrischen Verankerung des Clipimplantates in den MK-Segeln [52, 78–80]. In der Arbeit von Kong et al. wurden die mechanischen Spannungen und Dehnungen im MK-Apparat in Abhängigkeit des Implantationsortes des Clipimplantates untersucht [77]. Als Implantationsort wurde neben der A2/P2- auch die A1/P1-Implantationsposition untersucht.

Tab. 19: Strukturmechanische Simulationen zur Untersuchung des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den MK-Apparat. Dargestellt sind die Clipposition, die Datenquellen der Geometriemodelle, die Art der geometrischen Repräsentation des Clipimplantates, das verwendete Materialmodell, das Analyseziel und der Untersuchungszeitraum.

Clip-position	Geometriemodell		Materialmodell	Analyseziel	Zeitraum	Quelle
	MK-Apparat	Clip				
A2/P2	human (MRT) P2-Prolaps	2D-Rechteck: b : 5 mm l : 7 mm	nicht-linear, anisotrop, hyperelast.	Einfluss vollständige / partielle Implantation	gesamter Herzzyklus	[78, 79]
k. A.	human mit LV (TEE, MRT) P2-Prolaps	2D-Rechteck: b : k. A. l_1 : 1,3 mm l_2 : 4,5 mm	nicht-linear, anisotrop, hyperelast.	Einfluss vollständige / partielle Implantation	Systole	[52]
A2/P2	Literaturdaten [117] P2-Prolaps	als Kontakt- definition	nicht-linear, hyperelast.	Spannung / Dehnung nach Clip- implantation	Systole, Diastole	[366]
A2/P2	ovin mit LV; (MRT); SMKI	2D-Balken- elemente: b : 3,2 mm l : 5,7 mm	nicht-linear, hyperelast.	Einfluss vollständige / partielle Implantation	Systole, Diastole	[80]
A1/P1; A2/P2	human mit LV (CT); SMKI	3D-Quader: b : 5,0 mm l : 9,0 mm s : 1,5 mm	nicht-linear, hyperelast.	Spannung/- Dehnung je Clipposition	Systole, Diastole	[77]

b : Breite, CT: Computertomografie, l : Länge, LV: Linker Ventrikel, MRT: Magnetresonanztomografie, s : Höhe, SMKI: sekundäre Mitralklappeninsuffizienz, TEE: transösophageale Echokardiografie

Um das Fehlen des strömenden Fluids in den isolierten CSD-Simulationsmodellen und die damit einhergehende Vernachlässigung von fluidinduzierten Trägheitseffekten zu kompensieren, wird in der Literatur häufig die Dichte der MK-Segelmodelle gegenüber der physiologischen Dichte erhöht. In Anlehnung an die Arbeit von Kunzelman et al. aus dem Jahr 1993 wird dafür auch in aktuellen CSD-Simulationsstudien eine Dichte von $10,4 \text{ g cm}^{-3}$ angenommen [47, 54, 57, 78, 79, 222, 366]. Dieser Wert entspricht ca. dem Zehnfachen der physiologischen Dichte der MK-Segel.

Als Geometriemodell des Clipimplantates wird in allen im Rahmen der Literaturstudie identifizierten Simulationsstudien eine Approximation des MitraClip™ verwendet. Die simulationstechnische Implementierung der Clipimplantate reicht von vereinfachten 1D- [366] und 2D-Modellen [78–80] bis zu einem 3D-Modell in der Arbeit von Kong et al. [77]. In keiner der bislang veröffentlichten Studien sind allerdings die Fixationselemente, die bogenförmigen Querschnitte der Cliparme des MitraClip™ NT, oder aber die Designs der MitraClip™ XTR, NTW und XTW berücksichtigt worden (vgl. Kap. 3.3.2).

5.1.2 Strömungsmechanische Modelle des Mitralklappenapparates

CFD-Simulationen werden seit Mitte der 1990er-Jahre zur Charakterisierung der Durchströmung physiologisch und pathophysiologisch veränderter Herzklappenstrukturen und Herzklappenprothesen eingesetzt [396–398]. Während die Strömungsvorgänge im linken Herzen unter Berücksichtigung der MK-Segel u. a. von Khalafvand et al. und Colli et al. untersucht worden sind, wurde die MK-Reparatur in isolierten CFD-Simulationsstudien bislang nur selten thematisiert [399–401].

In den initialen numerischen Simulationen von King et al., Bluestein et al. und Ge et al. wurde die fluidinduzierte Bewegung bzw. Verformung der Herzklappenstrukturen zunächst vernachlässigt [396–398, 402]. Als Geometriemodell kam in diesen Untersuchungen eine idealisierte mechanische Herzklappenprothese zum Einsatz, deren ortsfeste Klappen im vollständig geöffneten Zustand modelliert wurden. Während King et al. ausschließlich laminare Strömungen betrachteten, haben Bluestein et al. im Zuge der Untersuchung des thrombogenen Potenzials von Herzklappenprothesen zusätzlich das Wilcox $k-\omega$ -Turbulenzmodell implementiert [397, 398]. Parallel zu den Entwicklungen bei den CSD-Simulationen hat auch bei den CFD-Simulationen die Verfügbarkeit zeitlich und räumlich hochauflösender bildgebender Verfahren die Entwicklung elaborierter Geometriemodelle ermöglicht. Im Gegensatz zu den CSD-Simulationen beschränkte sich die Weiterentwicklung der Geometriemodelle aber nicht nur auf die Verwendung patientenspezifischer Geometrien. Vielmehr wurde in den von Khalafvand et al., Seo et al. und Chnafa et al. im Jahr 2014 veröffentlichten Arbeiten, basierend auf klinischen Daten, die Kinematik der MK-Segel als Randbedingung in die CFD-Simulationen inkorporiert [195, 399, 403–405].

Mit der Publikation von Vellguth et al. existiert eine Arbeit, in welcher explizit der Einfluss der Cliptherapie auf das Strömungsfeld im linken Herzen untersucht wird [400]. In dieser Studie ist das patientenspezifische Geometriemodell des MK-Apparates basierend auf transösophagealen und CT-Daten rekonstruiert worden. Die Verformung des MK-Segel durch die Cliptherapie wird durch die virtuelle Verformung des entwickelten Geometriemodells realisiert. Strukturmechanische Aspekte des MK-Apparates werden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der numerischen Studien zeigen, dass die clipimplantatinduzierte Verformung des MK-Apparates zur Reduktion des Strömungsquerschnitts und in der Folge zur Steigerung des transmitralen Differenzdruckes während der LV-Diastole führen.

Da die Funktionalität des MK-Apparates im besonderen Maße von der Wechselwirkung der anatomischen Strukturen (strukturmechanische Domain) untereinander und mit dem Blut (strömungsmechanische Domain) abhängig sind, werden in aktuellen numerischen Simulationsstudien häufig FSI-Simulationen durchgeführt. Ein Überblick aktueller FSI-Simulationen des MK-Apparates wird in Kap. 5.1.3 dargestellt.

5.1.3 Fluid-Struktur-Interaktionsmodelle des Mitralklappenapparates

Ogleich sowohl in den isolierten strukturmechanischen als auch in den isolierten strömungsmechanischen Simulationsmodellen Annahmen getroffen worden sind, um das Fehlen der jeweils vernachlässigten Komponenten zu kompensieren, können die physikalischen Interaktionen mit diesen Modellierungsansätzen nicht vollständig abgebildet werden. Durch die Kombination der CFD- und CSD-Simulationen im Rahmen einer FSI-Simulation kann diese Limitation überwunden und die bidirektionale Wechselwirkung des strömenden Fluids mit den flexiblen Strukturen des MK-Apparates modelliert werden.

Zu diesem Zweck müssen die Grundgleichungen der Struktur- und Strömungsmechanik gelöst werden und die Erhaltung von Masse, Impuls und Energie an der bidirektionalen Interaktionsfläche beider Domains gewährleistet sein. Aktuelle Verfahren zur FSI-Simulation der biomechanischen Vorgänge am MK-Apparat können sowohl hinsichtlich der eingesetzten Diskretisierungsverfahren als auch hinsichtlich der verwendeten Analyseverfahren klassifiziert werden (siehe Abb. 38).

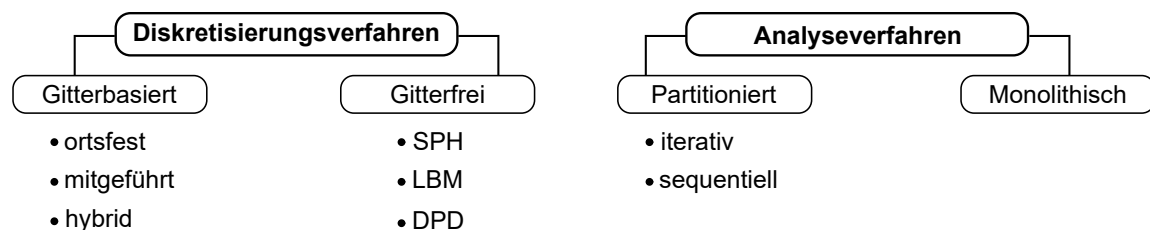


Abb. 38: Klassifizierung von Fluid-Struktur-Interaktionssimulationen anhand von etablierten Diskretisierungs- und Analyseverfahren; SPH: engl. Smoothed Particle Hydrodynamics, LBM: Lattice-Boltzmann-Methode, DPD: engl. Dissipative Particle Dynamics.

Die ersten FSI-Simulationen im Bereich des MK-Apparates wurden im Jahr 1972 von Peskin et al. als Anwendungsfall für die zu diesem Zeitpunkt neu entwickelte Immersed Boundary Methode (IB-Methode) veröffentlicht [406]. Im Rahmen einer 2D-FSI-Simulation wurde dabei mit Fokus auf das Strömungsfeld die Interaktion des strömenden Fluids mit stark vereinfachten elastischen Segeln der nativen Mitralklappe untersucht. In darauf aufbauenden Arbeiten wurden 2D-FSI-Modelle auch zur Charakterisierung von Strömungsvorgängen in MK-Prothesen eingesetzt [407, 408]. Für eine umfassende mathematische Beschreibung der IB-Methode sei an dieser Stelle auf Peskin et al. verwiesen [409].

Die erste FSI-Simulationsstudie im Bereich der konventionell-chirurgischen MK-Reparatur, in der auch die Interaktion des MK-Apparates mit dem Fluid berücksichtigt worden ist, wurde von Lau et al. im Jahr 2011 veröffentlicht [81]. In dem Anwendungsgebiet der Transkatheter-Clipimplantate sind FSI-Simulationen allerdings erst seit kurzer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Beginnend mit der Veröffentlichung von Kamakoti et al. im

Jahr 2019 haben mit Toma et al. und Caballero et al. insgesamt nur drei Arbeitsgruppen Ergebnisse zu dieser Thematik publiziert [82, 83, 410]. Aufgrund der großen Verformungen die bei dem Öffnungs- und Schließvorgang der MK-Segel auftreten, verwenden die genannten FSI-Simulationsmodelle die *Finite Elemente Methode* (FEM) mit explizitem Zeitintegrationsverfahren für die Lösung der strukturmechanischen Domain. Die Modellierung der strömungsmechanischen Domain erfolgt jeweils mit der gitterfreien *Smoothed Particle Hydrodynamics* Methode (SPH-Methode).

Der Fokus aktueller FSI-Simulationen liegt auf der Analyse strukturmechanischer Zustände im MK-Apparat nach einer Clipimplantation. Dies ist besonders relevant, da in klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass unphysiologische Spannungs- und Dehnungszustände die mechanobiologischen Eigenschaften des MK-Gewebes und damit auch den Therapieerfolg nachhaltig negativ beeinflussen können [67, 157, 411–413]. Ein Vergleich wesentlicher Eigenschaften publizierter FSI-Simulationsmodelle zur Charakterisierung der Cliptherapie ist in Tab. 20 dargestellt.

Tab. 20: Fluid-Struktur-Interaktionsmodelle zur Simulation der Cliptherapie.

	Kamakoti et al. [82]	Toma et al. [410]	Caballero et al. [83]
Fluiddomain	explizite SPH-Simulation	explizite SPH-Simulation	explizite SPH-Simulation
Strukturdomain	explizite FE-Simulation	explizite FE-Simulation	explizite FE-Simulation
Geometriemodell MK-Apparat	Volumenkörper (generisch)	Volumenkörper (porkin)	Volumenkörper (human)
Geometriemodell Clipimplantat	nein, Koaptation mittels Zwangsbed.	nein, Koaptation mittels Zwangsbed.	Cliparme als Quader
Implantationsposition/en	zentral, lateral je ein Clip	zentral ein Clip	zentral, lateral je ein Clip & lateral + zentral
Virtuelle Implantation	nein	nein	ja
Begrenzung der Fluiddomain	kontraktiler Rohr	starres Rohr	kontraktiler Modell des linken Herzens
Zeitraum	1 Herzzyklus	1 Herzzyklus	2 Herzzyklen

5.2 Mathematische Grundlagen der numerischen Fluid-Struktur-Interaktion

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte FSI-Modell basiert auf der Kopplung einer expliziten FE-Simulation zur Modellierung der strukturmechanischen Domain mit der netzfreien

SPH-Methode zur Modellierung der strömungsmechanischen Domain. In diesem Kapitel werden die für das Verständnis des entwickelten Simulationsmodells notwendigen theoretischen Grundlagen für die strömungs- und strukturmechanischen Simulationen eingeführt (Kap. 5.2.1 und Kap. 5.2.2).

5.2.1 Strömungsmechanische Simulationen mittels der *Smoothed Particle Hydrodynamics* Methode

Bei der SPH-Methode handelt es sich um eine netzfreie Partikelmethode zur Lösung partieller Differentialgleichungen. Ursprünglich wurde diese Methode von Lucy, Gingold und Monaghan zur Berechnung astrophysiologischer Fragestellungen entwickelt [414–416]. Im Gegensatz zu netzbasierten numerischen Verfahren, wie z. B. der *Finite-Volumen-Methode*, wird die räumlich-kontinuierliche Fluidomain bei der SPH-Methode durch eine endliche Anzahl von Stützstellen diskretisiert. Diese Stützstellen, in der Literatur häufig auch als Partikel bzw. Pseudopartikel bezeichnet, besitzen makroskopische Größen, wie z. B. Dichte ρ , Geschwindigkeit v und Masse m [417].

In Analogie zu astrophysikalischen Fragestellungen können die räumlich-kontinuierlichen Grundgleichungen der Strömungsmechanik durch zwei wesentliche Approximationsschritte in eine räumliche diskrete SPH-Formulierung überführt werden. Im ersten Approximationsschritt, der sogenannten Kernelapproximation, werden die partiellen Differentialgleichungen zweiter Ordnung mithilfe einer Kernelfunktion in eine kontinuierliche Integralform überführt (Kernelapproximation). Im zweiten Schritt wird die kontinuierliche Integralform durch eine Summation, die sogenannte Partikelsummation, approximiert.

Kernelapproximation

Die Kernelapproximation basiert auf der Grundannahme, dass eine beliebige räumliche Funktion $f(\mathbf{r})$ des Positionsvektors \mathbf{r} durch die Faltung mit der Dirac-Funktion δ innerhalb des Volumens Ω der betrachteten Domain exakt dargestellt werden kann.

$$f(\mathbf{r}) = \int_{\Omega} f(\mathbf{r}')\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}')d\mathbf{r}' \quad (5.1)$$

Um die Änderungen der Strömungsgrößen eines definierten Partikels in Abhängigkeit von der Entfernung zu den Nachbarpartikeln ermitteln zu können, wird die Dirac-Funktion in Gl. 5.1 durch eine Glättungs- bzw. Kernelfunktion $W(\mathbf{r} - \mathbf{r}', h)$ approximiert (siehe Abb. 39).

$$f_i(\mathbf{r}) \approx \int_{\Omega} f(\mathbf{r}')W(\mathbf{r} - \mathbf{r}', h)d\mathbf{r}' \quad (5.2)$$

Wie in Abb. 39 dargestellt, dient die Kernelfunktion der Wichtung des Einflusses spezifischer physikalischer Eigenschaften der Nachbarpartikel auf einen Zentralpartikel in Abhängigkeit von r . Der Einflussbereich der Kernelfunktion wird durch das Produkt aus der Glättungslänge h und dem Faktor q_{max} begrenzt (vgl. Gl. 5.4). In Abhängigkeit von der Fragestellung werden in der Literatur variierende Kernelfunktionen, wie z. B. die Gauß'sche Funktion oder Splines beschrieben [418, 419]. Um den Anforderungen des SPH-Formalismus zu genügen, müssen Kernelfunktionen drei grundlegende Bedingungen erfüllen [420] :

- Bedingung 1:
$$\int_{\Omega} W(\mathbf{r} - \mathbf{r}', h) d\mathbf{r}' = 1, \quad (5.3)$$

- Bedingung 2:
$$W(\mathbf{r} - \mathbf{r}', h) = 0 \quad \text{für} \quad |\mathbf{r} - \mathbf{r}'| \geq q_{max} \cdot h, \quad (5.4)$$

- Bedingung 3:
$$\lim_{h \rightarrow 0} W(\mathbf{r} - \mathbf{r}', h) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}'). \quad (5.5)$$

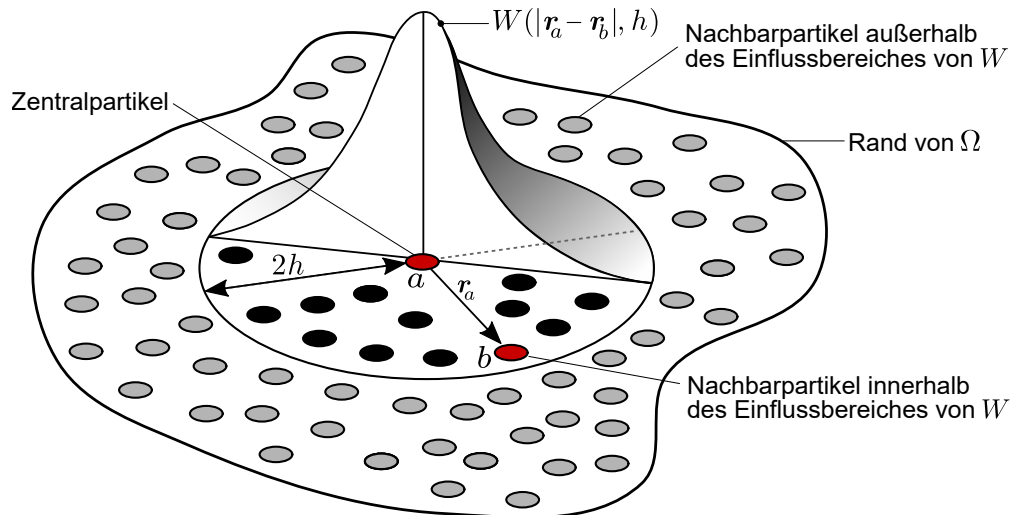


Abb. 39: Exemplarische Kernelfunktion zur Interpolation physikalischer Größen. Darstellung des Zentralpartikels und eines Nachbarpartikels in den Positionen a und b innerhalb des Volumens Ω der betrachteten Fluiddomain; eigene Darstellung modifiziert nach [421].

Eine in der Literatur häufig eingesetzte Klasse von Kernelfunktionen, welche die in Gl. 5.3-Gl. 5.5 definierten Bedingungen erfüllt, sind kubische Splines. Für dreidimensionale Fragestellungen wie der Durchströmung des MK-Apparates, kann die allgemeine kubische Kernelfunktion folgendermaßen ausgedrückt werden [418]:

$$W(q) = \frac{1}{\pi h^3} \begin{cases} 1 - \frac{3}{2}q^2 + \frac{3}{4}q^3, & \text{für } 0 \leq q < 1 \\ \frac{(2-q)^3}{4} & \text{für } 1 \leq q < 2 \\ 0 & \text{für } q \geq 2. \end{cases} \quad (5.6)$$

In Gl. 5.6 entspricht q dem Quotienten aus $|\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b|$ und der Glättungslänge h . Die Breite der Kernelfunktion beträgt $2h$. Für eine detaillierte Übersicht relevanter Kernelfunktionen sei an dieser Stelle auf die Arbeiten von Liu et al. und Violeau verwiesen [422, 423].

Partikelapproximation

Um das kontinuierliche Integral aus Gl. 5.2 für diskrete Stützstellen mithilfe numerischer Methoden lösen zu können, muss dieses in eine diskrete Summeninterpolation $f_s(\mathbf{r})$ überführt werden. Der Notation in Abb. 39 folgend, sind die Funktionswerte des Zentralpartikels bzw. des Nachbarpartikels mit dem Index a bzw. dem Index b gekennzeichnet.

$$f_s(\mathbf{r}_a) = \langle f \rangle_a \approx \sum_b V_b \cdot f(\mathbf{r}_b) W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b, h) \quad (5.7)$$

$$= \sum_b \frac{m_b}{\rho_b} \cdot f(\mathbf{r}_b) W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b, h) \quad (5.8)$$

Darin entspricht V_b dem Volumen der einzelnen Partikel b . Das Volumen V_b kann wiederum als Quotient der Masse m_b und der Dichte ρ_b ausgedrückt werden. Formell wird die Summe der Einflüsse aller Partikel innerhalb des Volumens Ω der gesamten Fluidomain auf den Zentralpartikel untersucht. Entsprechend Gl. 5.4 im Allgemeinen und Gl. 5.6 speziell für kubische Splines haben allerdings nur Partikel innerhalb der Reichweite der Kernelfunktion einen Einfluss auf den Zentralpartikel. Dies führt einerseits zur Reduktion des Rechenaufwandes, erfordert aber andererseits besondere Sorgfalt bei der Auswahl und Definition von Kernelfunktionen, um physikalische Gesetzmäßigkeiten adäquat abbilden zu können [424].

Durch die Überführung von $f(\mathbf{r}')$ in Gl. 5.1 in ein an einer diskreten Stützstelle definierten Skalar $f(\mathbf{r}_b)$ können die für die Lösung der Grundgleichungen der Strömungsmechanik benötigten partiellen Ableitungen analytisch ermittelt werden. Unter der Voraussetzung, dass die Kernelfunktion mindestens zweimal differenzierbar ist, gilt nach [418]:

$$\nabla \langle f \rangle_a \approx \sum_b V_b \cdot f(\mathbf{r}_b) \nabla W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b, h), \quad (5.9)$$

$$\nabla^2 \langle f \rangle_a \approx \sum_b V_b \cdot f(\mathbf{r}_b) \nabla^2 W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b, h). \quad (5.10)$$

SPH-Formulierung der Grundgleichungen der Strömungsmechanik

Bei den Grundgleichungen der Strömungsmechanik handelt es sich um nichtlineare, partielle Differentialgleichungen zweiter Ordnung mit deren Hilfe Strömungsvorgänge in Fluiden physikalisch vollständig beschrieben werden können. Da im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich isotherme Strömungsvorgänge betrachtet werden, sind zur Ermittlung des

Druckes p , der Komponenten des Geschwindigkeitsvektors \mathbf{v} und der Dichte ρ nur die Massenerhaltungs- und die Impulserhaltungsgleichung für kompressible Fluide, sowie eine zusätzliche Zustandsgleichung erforderlich. In lagrangescher Formulierung kann basierend auf der Massenerhaltungsgleichung die Änderung der Dichte ρ in Abhängigkeit von der Zeit t wie folgt formuliert werden [417]:

$$\frac{d\rho}{dt} = -\rho \nabla \cdot \mathbf{v}. \quad (5.11)$$

Analog dazu kann aus der Impulserhaltungsgleichung unter Vernachlässigung von Quellen- und Senkentermen die Änderung der Geschwindigkeit \mathbf{v} wie folgt formuliert werden [417]:

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = -\frac{\nabla p}{\rho} + \frac{\nabla \cdot \boldsymbol{\tau}}{\rho} + \mathbf{F}. \quad (5.12)$$

Dabei werden die wirkenden Volumenkräfte in \mathbf{F} zusammengefasst und $\boldsymbol{\tau}$ ist der Spannungstensor. Für die numerische Berechnung der Fluidomain werden Gl. 5.11 und Gl. 5.12 mittels Gl. 5.8 in den SPH-Formalismus überführt. Unter Berücksichtigung der Notation in Abb. 39 kann Gl. 5.11 folgendermaßen ausgedrückt werden [420]:

$$\frac{d\rho_a}{dt} = \sum_b m_b \cdot (\mathbf{v}_a - \mathbf{v}_b) \cdot \nabla_a W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b). \quad (5.13)$$

Dabei entspricht ρ der Dichte, m der Masse und \mathbf{v} der Geschwindigkeit der Partikel. Der Ausdruck $\nabla_a W_{ab}$ repräsentiert den Gradienten der Kernelfunktion bezüglich der Position von Partikel a . Analog dazu kann die Impulserhaltung im SPH-Formalismus nach Monaghan in ihrer diskretisierten Form z. B. folgendermaßen formuliert werden [420]:

$$\frac{d\mathbf{v}_a}{dt} = -\sum_b m_b \left(\frac{p_b}{\rho_b^2} + \frac{p_a}{\rho_a^2} \right) \nabla_a W(\mathbf{r}_a - \mathbf{r}_b). \quad (5.14)$$

Dabei entspricht p dem Druck und η der dynamischen Viskosität des Fluids. Die Geschwindigkeit der einzelnen Partikel \mathbf{v}_a kann durch folgende Beziehung ausgedrückt werden [420]:

$$\frac{d\mathbf{r}_a}{dt} = \mathbf{v}_a. \quad (5.15)$$

Zustandsgleichung

Bei der allgemeinen Herleitung des SPH-Formalismus werden typischerweise die Grundgleichungen der Strömungsmechanik für kompressible Fluide verwendet (vgl. Gl. 5.11, 5.12) [417, 420]. Da es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Fluiden um quasi-inkompressible Fluide handelt, wird auf die Verwendung der Methode der *Weakly Compressible* SPH zurückgegriffen. Dabei wird die Kompressibilität des strömenden Fluids durch

die explizite Kopplung des Drucks mit der Dichte über eine Zustandsgleichung definiert. In der verwendeten Simulationssoftware Abaqus/CAE 2021 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, FRA) steht dazu die Mie-Grüneisen Zustandsgleichung zur Verfügung [421]. Unter der Annahme eines linearen Zusammenhanges zwischen der Schockgeschwindigkeit v_s und der Partikelgeschwindigkeit v_a in der Form

$$v_s = c + H_s \cdot v_a \quad (5.16)$$

ergibt sich für die Abhängigkeit des Druckes p von der initialen Dichte ρ_0 folgender Zusammenhang [421]:

$$p = \frac{\rho_0 \cdot c^2 \cdot \Phi}{(1 - H_s \cdot \Phi)^2} \cdot \left(1 - \frac{\Gamma_0 \cdot \Phi}{2}\right) + \Gamma_0 \cdot \rho_0 \cdot E^I \quad \text{mit} \quad \Phi = 1 - \frac{\rho_0}{\rho}. \quad (5.17)$$

Darin entspricht c der Schallgeschwindigkeit, ρ_0 bzw. ρ der initialen bzw. aktuellen Dichte, Γ_0 dem dimensionslosen Grüneisen-Koeffizient, H_s dem ebenfalls dimensionslosen Hugonot-Steigungskoeffizient und E^I der spezifischen inneren Energie.

Unter der Prämisse der Reduktion der Simulationszeit bei gleichzeitiger Gewährleistung einer hohen Approximationsgüte spielt die Definition der Schallgeschwindigkeit c des Fluids eine entscheidende Rolle. Mithilfe der Courant-Friedrichs-Levy-Zahl Co kann für die Fluidomain des Simulationsmodells ein unmittelbarer Zusammenhang der maximalen Schrittweite in der Zeitdomain Δt_F , der minimalen Glättungslänge der Fluidomain h und der Schallgeschwindigkeit c hergestellt werden.

$$Co = \frac{c \cdot \Delta t}{h} \quad (5.18)$$

Um die numerische Stabilität bei der expliziten Lösung instationärer Strömungsvorgänge zu gewährleisten, muss nach Anderson $Co \leq 1$ gelten [425]. Unter Berücksichtigung der räumlichen Diskretisierung im SPH-Formalismus kann der minimale Zeitschritt für die Fluidomain $\Delta t_{F,min}$ als Funktion der minimalen Glättungslänge h_{min} und der Schallgeschwindigkeit berechnet werden [422]:

$$\Delta t_{F,min} = \min\left(\frac{h_{min}}{c}\right). \quad (5.19)$$

5.2.2 Strukturmechanische Simulationen der virtuellen Cliphtherapie

Um den biomechanischen Einfluss der virtuellen Cliphtherapie auf den MK-Apparat zu charakterisieren, wird die in Kap. 5.2.1 beschriebene SPH-Methode zur Repräsentation der Fluidomain mit der expliziten *Finite-Elemente Methode* (FEM) zur Simulation strukturmechanischer Fragestellungen gekoppelt. Bei der FEM handelt es sich um ein Approximationsverfahren zur numerischen Lösung von Differentialgleichungen. Konkret muss für dynami-

sche, strukturmechanische Fragestellungen folgende Differentialgleichung für die gesamte Strukturdomain gelöst werden:

$$M\ddot{u}(t) + C\dot{u}(t) + Ku(t) = P(t). \quad (5.20)$$

Darin ist M die Massenmatrix, C die Dämpfungsmatrix, K die Steifigkeitsmatrix, u der Verschiebungsvektor und P der Lastvektor. Die Bewegungsgleichung (Gl. 5.20) kann allerdings nur für sehr einfache lineare Fragestellungen direkt gelöst werden. Komplexe, dynamische Simulationsmodelle wie der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte MK-Apparat, welche sowohl durch geometrische als auch materialspezifische Größen charakterisiert sind, müssen zu diesem Zweck sowohl örtlich als auch zeitlich diskretisiert werden.

Im Rahmen der örtlichen Diskretisierung werden die einzelnen Komponenten der kontinuierlichen Strukturdomain in eine endliche Anzahl von geometrisch-einfachen Elementen zerlegt. Dabei wird jedes Element durch eine charakteristische Anzahl von Knoten definiert und das physikalische Verhalten der Elemente und deren Interaktion mithilfe spezifischer Ansatzfunktionen approximiert. Die Gesamtlösung der Strukturdomain kann anschließend durch das numerische Lösen eines Gleichungssystems von Differentialgleichungen berechnet werden. Für eine umfassende mathematische Beschreibung der FEM sei an dieser Stelle auf die Veröffentlichungen von Liu et al. und Zienkiewicz et al. verwiesen [426, 427].

In kommerziellen Softwarepaketen stehen für die Lösung dynamischer Struktursimulationsmodelle typischerweise zwei numerische Zeitintegrationsverfahren zur Verfügung: das implizite und das explizite Zeitintegrationsverfahren. Implizite Zeitintegrationsverfahren werden insbesondere im Bereich der Modalanalyse und der statischen bzw. quasi-statischen Analyse mit einfachen Kontaktinteraktionen eingesetzt. Bei Fragestellungen wie der Simulation des MK-Apparates, welche einerseits durch den hochdynamischen Öffnungs- und Schließvorgang des MK-Apparates charakterisiert und andererseits durch große Verschiebungen, komplexe Kontaktbedingungen und nicht-lineare Materialmodelle geprägt ist, ist der Einsatz des expliziten Zeitintegrationsverfahrens indiziert [74, 83, 222, 379, 421, 427]. Die wesentlichen Vorteile dieses Verfahrens bestehen in der Praxis einerseits in dem geringen Rechenaufwand pro Zeitschritt und andererseits in der numerischen Robustheit der Methode. Für die Simulation der Strukturdomain wird im Rahmen dieser Arbeit die Software Abaqus/CAE 2021 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, FRA) eingesetzt.

Explizites Zeitintegrationsverfahren mittels der Zentrale-Differenzen-Methode

In diesem Abschnitt werden die für das Verständnis des expliziten Zeitintegrationsverfahrens wesentlichen mathematischen Zusammenhänge in Anlehnung an Gaidulis et al., Liu et al. und der Dokumentation von Abaqus/CAE 2021 dargestellt [222, 421, 427]. Grund-

lage dieses Zeitintegrationsverfahrens ist die Betrachtung eines kinetischen Gleichgewichtes zum Zeitpunkt t_n , welches zur Extrapolation der Verschiebung zum Zeitpunkt $t_n + \Delta t$ verwendet wird. Konkret ergibt sich durch die Definition des Vektors der inneren Kräfte $\mathbf{F}^I = \mathbf{C}\dot{\mathbf{u}}(t) + \mathbf{K}\mathbf{u}(t)$ und Umformung von Gl. 5.20 für die Beschleunigung zum Zeitpunkt t_n [421, 427]:

$$\ddot{\mathbf{u}}_n = \mathbf{M}^{-1} (\mathbf{P}_n - \mathbf{F}_n^I). \quad (5.21)$$

Die numerische Integration der Bewegungsgleichungen erfolgt mithilfe der Methode der zentralen Differenzen unter Berücksichtigung der Zeitschrittweite Δt . Unter der Voraussetzung, dass der Verschiebungsvektor \mathbf{u}_n und der Beschleunigungsvektor $\ddot{\mathbf{u}}_n$ zum Zeitpunkt t_n und der Geschwindigkeitsvektor $\dot{\mathbf{u}}_{n+\frac{1}{2}}$ zum Zeitpunkt $t_{n+\frac{1}{2}}$ bekannt sind, ergibt sich für den Geschwindigkeitsvektor $\dot{\mathbf{u}}_{n+\frac{1}{2}}$ und den Verschiebungsvektor \mathbf{u}_{n+1} :

$$\dot{\mathbf{u}}_{n+\frac{1}{2}} = \dot{\mathbf{u}}_{n-\frac{1}{2}} + \frac{\Delta t_{n+1} + \Delta t_n}{2} \cdot \ddot{\mathbf{u}}_n, \quad (5.22)$$

$$\mathbf{u}_{n+1} = \mathbf{u}_n + \Delta t_{n+1} \dot{\mathbf{u}}_{n+\frac{1}{2}}. \quad (5.23)$$

Um den Geschwindigkeitsvektor zu Beginn der Simulation ($t_{n=0}$) ermitteln zu können, muss $\dot{\mathbf{u}}_{-\frac{1}{2}}$ definiert werden. Für den Startzeitpunkt der Simulation ergibt sich aus Gl. 5.22:

$$\dot{\mathbf{u}}_{-\frac{1}{2}} = \dot{\mathbf{u}}_0 + \frac{\Delta t_0}{2} \cdot \ddot{\mathbf{u}}_0. \quad (5.24)$$

Obwohl in der Praxis für die initiale Geschwindigkeit häufig $\dot{\mathbf{u}}_{-\frac{1}{2}} = 0$ gilt, kann diese der physikalischen Fragestellung entsprechend festgelegt werden. Damit die Beschleunigung $\ddot{\mathbf{u}}$ berechnet werden kann, müssen zunächst die inneren Kräfte \mathbf{F}^I und die äußeren Kräfte \mathbf{P} ermittelt werden. Zu diesem Zweck müssen folgende Gleichungen gelöst werden:

$$\boldsymbol{\epsilon}_n = \mathbf{B}\mathbf{u}_n, \quad (5.25)$$

$$\boldsymbol{\sigma}_n = \boldsymbol{\sigma}(\boldsymbol{\epsilon}_n), \quad (5.26)$$

$$\mathbf{F}_n^I = \int_V \mathbf{B}^T \boldsymbol{\sigma}_n dV. \quad (5.27)$$

$$\mathbf{P}_n = \int_V \mathbf{N}^T \mathbf{P}^V dV + \int_S \mathbf{N}^T \mathbf{P}^S dS \quad (5.28)$$

Dabei entspricht $\boldsymbol{\epsilon}$ der Elementendehnung, $\boldsymbol{\sigma}$ der Elementenspannung, \mathbf{B} der Verzerrungs-Verschiebungs-Matrix, \mathbf{N} der Formfunktion, V dem Volumen und S dem Oberflächeninhalt der Strukturdomain. Aus Gl. 5.26 wird ersichtlich, dass für die Lösung des Gleichungssys-

tems der werkstoffspezifische, physikalische Zusammenhang zwischen der mechanischen Spannung und der mechanischen Dehnung definiert werden muss.

Numerische Stabilität des expliziten Zeitintegrationsverfahrens

In Analogie zu den Betrachtungen bei der SPH-Methode kommt der Wahl der Zeitschrittweite auch bei der Berechnung der Strukturdomain eine entscheidende Bedeutung zu. Um die numerische Stabilität des Zeitintegrationsverfahrens zu gewährleisten, gilt für den maximalen Zeitschritt Δt_{max} folgendes Stabilitätskriterium [421]:

$$\Delta t_{max} \leq \frac{2}{\omega_{max}} \approx \min \left(\frac{l_e}{c_d} \right). \quad (5.29)$$

Die stabile Zeitschrittweite ist demnach eine Funktion der maximalen Eigenfrequenz im gesamten Modell ω_{max} bzw. kann mithilfe der minimalen charakteristischen Elementkantenlänge l_e und der Wellengeschwindigkeit des Werkstoffes c_d approximiert werden.

5.3 Aufbau des entwickelten Simulationsmodells

Die Entwicklung des Simulationsmodells erfolgte mit dem Ziel, die in Kap. 4 vorgestellten hydromechanischen *in vitro* Untersuchungen nachzubilden. Das Simulationsprinzip basiert auf der bidirektionalen Interaktion der strukturmechanischen Komponenten mit der fluidmechanischen Domain. Dieses Vorgehen bietet zwei wesentliche Vorteile:

- Erweiterung des biomechanischen Untersuchungsspektrums, insbesondere im Hinblick auf die Analyse mechanischer Spannungen und Dehnungen;
- Verwendung vorhandener *in vitro* Messdaten sowohl als Randbedingungen als auch für die Validierung des FSI-Simulationsmodells.

Als Grundlage für die FSI-Simulationen wurden Geometriemodelle für das *in vitro* MK-Modell inklusive Sehnenfäden (siehe Kap. 5.4.1) und die vier *in vitro* charakterisierten Clipimplantate (MitraClip™ NT, XTR, NTW, XTW) entwickelt (siehe Kap. 5.4.2). In Anlehnung an die Bezeichnungen der kommerziellen Implantate von Abbott werden die entwickelten Geometriemodelle nachfolgend als Clip NT, XTR, NTW und XTW bezeichnet. Die Implementierung dieser Geometriemodelle in das FSI-Simulationsmodell ist in Abb. 40 dargestellt.

Ein zentrales Element des entwickelten FSI-Simulationsmodells ist die Berücksichtigung des virtuellen Clipimplantationsvorganges. Dieser ermöglicht sowohl die numerische Modellierung des klinischen Implantationsvorganges, als auch die Durchführung von Designparameter- und Implantationsstrategiestudien. Im Vergleich zu den *in vitro* Untersuchungen können damit zusätzlich zu den hydrodynamischen Prüfparametern auch mechanische Kennzahlen, wie die Spannungen und Dehnungen in den MK-Segeln ermittelt werden.

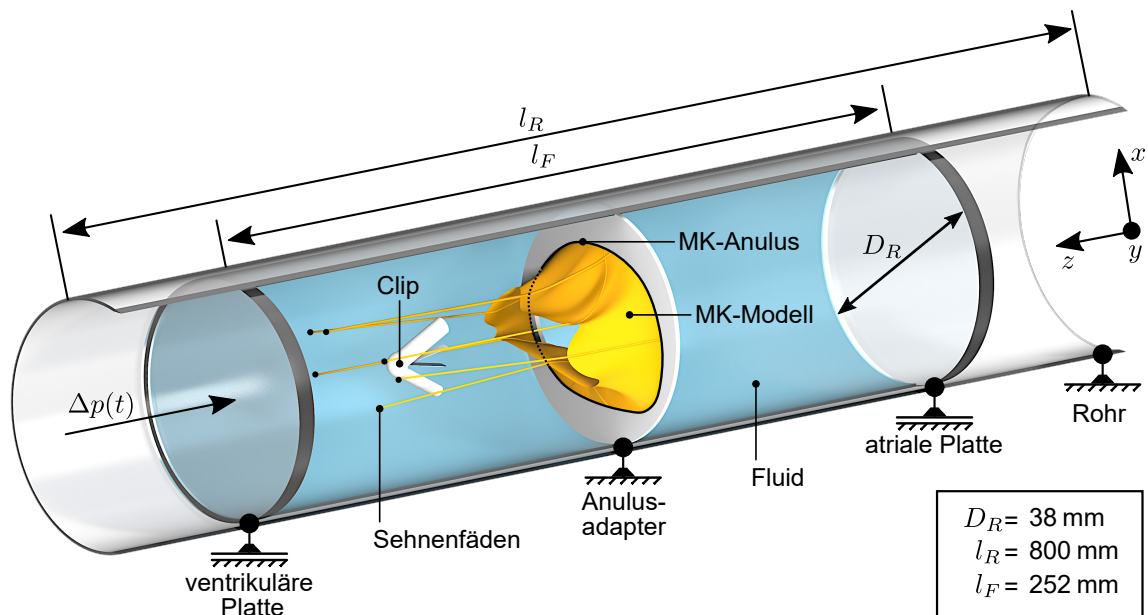


Abb. 40: Schematische Darstellung des FSI-Simulationsmodells; dargestellt sind eine Schnittansicht des Rohres und die wesentlichen Komponenten des Simulationsmodells.

Die Leistungsfähigkeit des entwickelten Simulationsmodells wurde im Rahmen dieser Arbeit durch die virtuelle Implantation der Clips NT, XTR, NTW und XTW in zentraler A2-P2 Position des hochgradig insuffizienten MK-Modells demonstriert (siehe Kap. 5.12). Im Gegensatz zu den *in vitro* Untersuchungen wurde dabei nicht nur der biomechanische Einfluss der Implantation einzelner Clipimplantate untersucht, sondern auch der Einfluss der Implantation von zwei Clipimplantaten. Der virtuelle Implantationsvorgang sowie die Rand- und Kontaktbedingungen werden in Kap. 5.7 – Kap. 5.9 dargestellt.

5.4 Entwicklung von Methoden zur Erzeugung von Geometriemodellen

5.4.1 Geometriemodell des *in vitro* Mitralklappenmodells

Um die Geometrie des *in vitro* MK-Modells in dem FSI-Simulationsmodell adäquat darstellen zu können, ist ein dreistufiger Prozess zur Ableitung eines Geometriemodells entwickelt worden (siehe Abb. 41). Dieser basiert auf I) der mikrocomputertomografischen Datenakquisition, II) der Rekonstruktion und Abstraktion eines oberflächenrepräsentativen Modells sowie III) der abschließenden Diskretisierung des Geometriemodells (siehe Kap. 5.5).

Computertomografische Untersuchungen des *in vitro* MK-Modells

Mithilfe mikrocomputertomografischer Untersuchungen (μ CT-Untersuchungen) konnte die Geometrie des in den *in vitro* Untersuchungen eingesetzten *in vitro* MK-Modells zerstö-

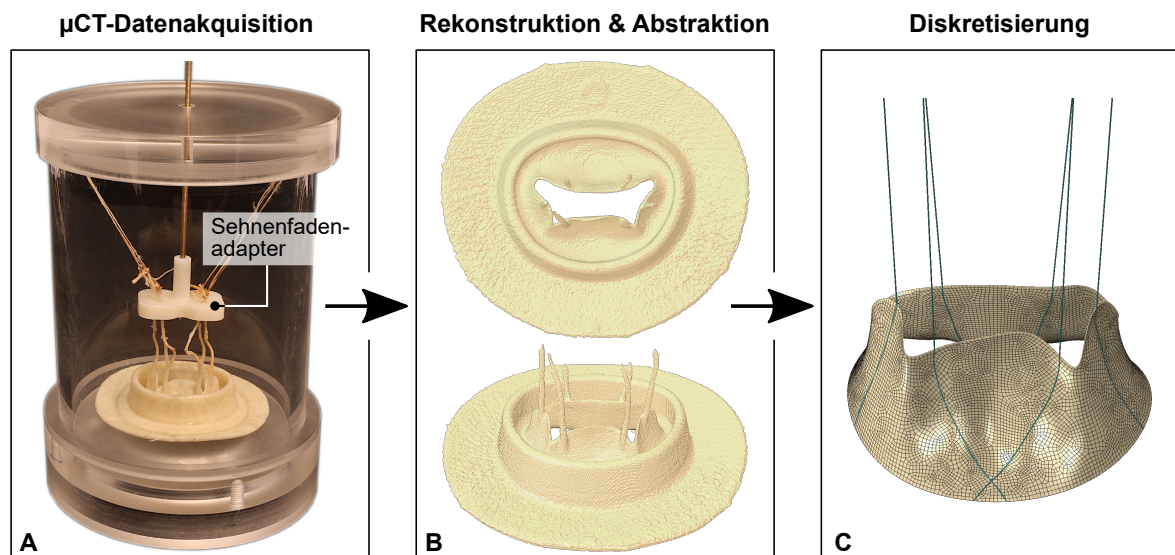


Abb. 41: Prozessschritte zur Entwicklung eines Geometriemodells des *in vitro* MK-Modells.

rungsfrei ermittelt werden. Die μ CT-Untersuchungen sind mit einem Skyscan 1273 Computertomografen (Bruker Corporation, Billerica, USA) durchgeführt worden.

Um sowohl das Austrocknen des aus einem Hydrogel gefertigten MK-Modells zu verhindern, als auch dessen definierte Einspannung während der μ CT-Untersuchungen zu garantieren, ist die in Abb. 41 A dargestellte CT-Prüfkammer entwickelt und gefertigt worden. Diese ermöglicht in Analogie zu den Arbeiten von Kunzelman et al., Votta et al. und Gaidulis et al. u. a. die Einspannung des MK-Modells im geöffneten, enddiastolischen Zustand [47, 55, 222]. Zur Gewährleistung der Übertragbarkeit des entwickelten numerischen Geometriemodells auf die *in vitro* Untersuchungen, entspricht sowohl die Geometrie der Sehnenfadenadapter, als auch der Abstand zwischen der MK-Anulusgrundfläche und den Sehnenfadenadaptern dem Aufbau in den *in vitro* Untersuchungen (vgl. Kap. 4.3).

Die μ CT-Untersuchungen wurden bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck mit den in Tab. 21 dargestellten Scanparametern durchgeführt. Für die schwellwertbasierte Segmentierung der μ CT-Daten wurden die Softwarepakete NRecon und CTAnalyser (beide Bruker Corporation, Bilerica, USA) eingesetzt. Zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses der μ CT-Daten wurde zusätzlich ein Gauß-Filter appliziert. Für die anschließende Rekonstruktion und Abstraktion wurde der segmentierte μ CT-Datensatz im STL-Dateiformat (engl. Standard Tessellation Language) exportiert.

Tab. 21: Scanparameter der μ CT-Untersuchungen des *in vitro* Mitralklappenmodells.

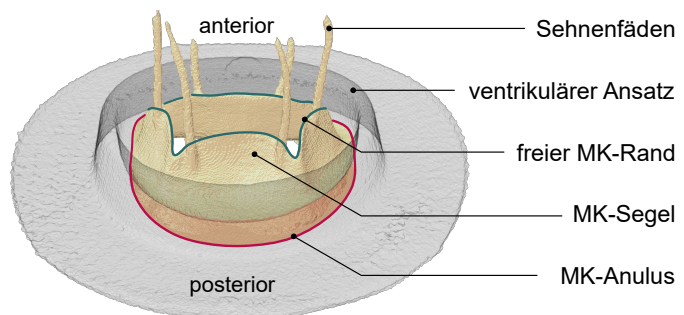
Spannung	Stromstärke	Belichtungszeit	Filter	räuml. Auflösung
100 kV	120 μ A	300 μ s	1 mm Al-Filter	17 μ m

Rekonstruktion und Abstraktion des *in vitro* MK-Modells

Bei der Rekonstruktion der segmentierten μ CT-Daten sind ausschließlich die MK-Segel und die Sehnenfäden berücksichtigt worden. Die Geometrie des MK-Anulus, sowie die Ansätze des Atriums und des Ventrikels wurden nicht berücksichtigt, da diese während der *in vitro* Untersuchungen fest eingespannt sind und daher keinen Einfluss auf die MK-Kinematik haben (vgl. Kap. 4.3). Der semiautomatisierte Rekonstruktions- und Abstraktionsvorgang erfolgte in der Software SpaceClaim (Ansys, Inc. Canonsburg, USA). Die vier wesentlichen Rekonstruktionsschritte sind in Abb. 42 dargestellt.

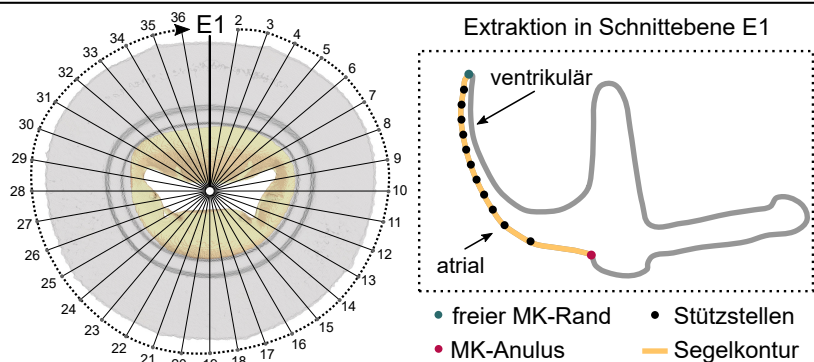
Prozessschritt 1:

- Extraktion der MK-Segel und Sehnenfäden aus dem gesamten μ CT-Datensatz
- Definition der Konturen des MK-Segelrandes und des MK-Anulus
- Interpolation der Anulusgrundfläche



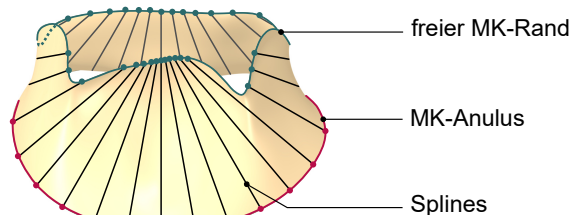
Prozessschritt 2:

- Definition der Schnittebenen E1 ... E36 senkrecht zur Anulusgrundfläche mit einem Rotationswinkel von 10°
- Extraktion atrialer MK-Segelkonturen mittels automatisierter Splineinterpolation durch jeweils 12 Stützstellen



Prozessschritt 3:

- Interpolation der MK-Segelgeometrie als Flächenkörper aus den 36 extrahierten Splines sowie dem freien MK-Rand und dem MK-Anulus



Prozessschritt 4:

- Rekonstruktion der Sehnenfäden als Linienkörper:
 - Definition der Insertionsstellen im freien MK-Rand und im MK-Anulus
 - Definition der Einlaufpunkte in die Sehnenfadenadapter
- Projektion der eingebetteten Sehnenfäden auf die MK-Segel-Oberfläche

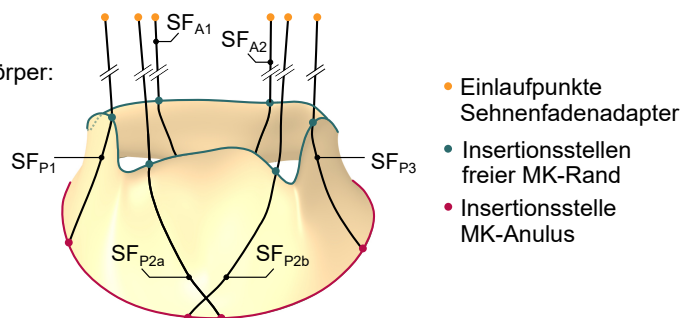


Abb. 42: Prozessschritte der entwickelten Methode zur Abstraktion und Rekonstruktion des *in vitro* Mitralkappenmodells für die numerische Modellbildung.

Zur Reduktion des Rechenaufwandes der FSI-Simulationen wird die Geometrie der MK-Segel in Anlehnung an bereits publizierte Arbeiten als Flächenkörper rekonstruiert [54, 61, 428]. Dazu wird wie in Abb. 42 für Prozessschritt 2 dargestellt, die Kontur der MK-Segel auf der atrialen Seite extrahiert. Die Rekonstruktion der Sehnenfäden erfolgt in Form von Liniensegmenten (vgl. Prozessschritt 4, Abb. 42).

Um den Vergleich des *in vitro* MK-Modells mit Daten aus der Literatur zu ermöglichen, wurden auf Basis des μ CT-Datensatzes für die MK-Segel folgende Parameter ermittelt: Segel-segmenthöhen (SH), Segeldicke (SD , vgl. Kap. 5.5.2), Segelfläche (SF) und die Kommissurhöhe. Zur Charakterisierung des MK-Anulus wurden darüber hinaus die MK-Anuluslänge und die MK-Anulusfläche ermittelt. Der Vergleich der Messdaten des *in vitro* MK-Modells mit den Literaturdaten des nativen MK-Apparates ist detailliert in Kap. 4.1.2 dargestellt.

5.4.2 Geometriemodelle der Clipimplantate

Während in bislang veröffentlichten Simulationsstudien ausschließlich ein- und zweidimensionale bzw. quaderförmige dreidimensionale Strukturen zur Abstraktion von Clipimplantaten verwendet worden sind, wurden die Clipimplantatgeometrien in dieser Arbeit als geometrisch komplexe dreidimensionale Flächenkörper dargestellt. Konkret wurden dabei die *in vitro* charakterisierten MitraClip™ NT, XTR, NTW und XTW basierend auf μ CT-Untersuchungen mithilfe von CAD (engl. computer-aided design) konstruiert. Die in Abb. 43 dargestellten Geometriemodelle bestehen jeweils aus fünf Einzelteilen: einer Abschlusskappe, zwei rotierbaren Fixationselementen und zwei Cliparmen. Bei der Konstruktion der Geometriemodelle wurden fünf wesentliche Vereinfachungen gegenüber den kommerziellen MitraClips™ vorgenommen (vgl. Abb. 19):

- Vereinfachung des U-förmigen Fixationselementes durch zwei in einem gemeinsamen Drehzentrum positionierte Fixationselemente;
- Vereinfachung der Geometrie des Schließmechanismus durch eine Abschlusskappe;
- Vernachlässigung der PET-Beschichtungen auf Cliparmen und Fixationselementen;
- Lagerung der Cliparme in einem gemeinsamen Drehzentrum;
- Vernachlässigung der Fixationsdorne der Fixationselemente.

Die Berücksichtigung der Abschlusskappe oberhalb des Rotationszentrums der Cliparme erfolgte, um eine strömungsmechanische Ähnlichkeit der Geometriemodelle mit den MitraClips™ zu erzielen. Auf die strukturmechanischen Interaktionen der MK-Segel mit den Clipimplantaten hat diese allerdings keinen Einfluss. Eine Neuheit gegenüber dem aktuellen Stand der Technik stellt die Kombination der unabhängig voneinander rotierbaren Fixationselemente und Cliparme dar. Der vertikale Versatz der Rotationszentren der Cliparme und Fixa-

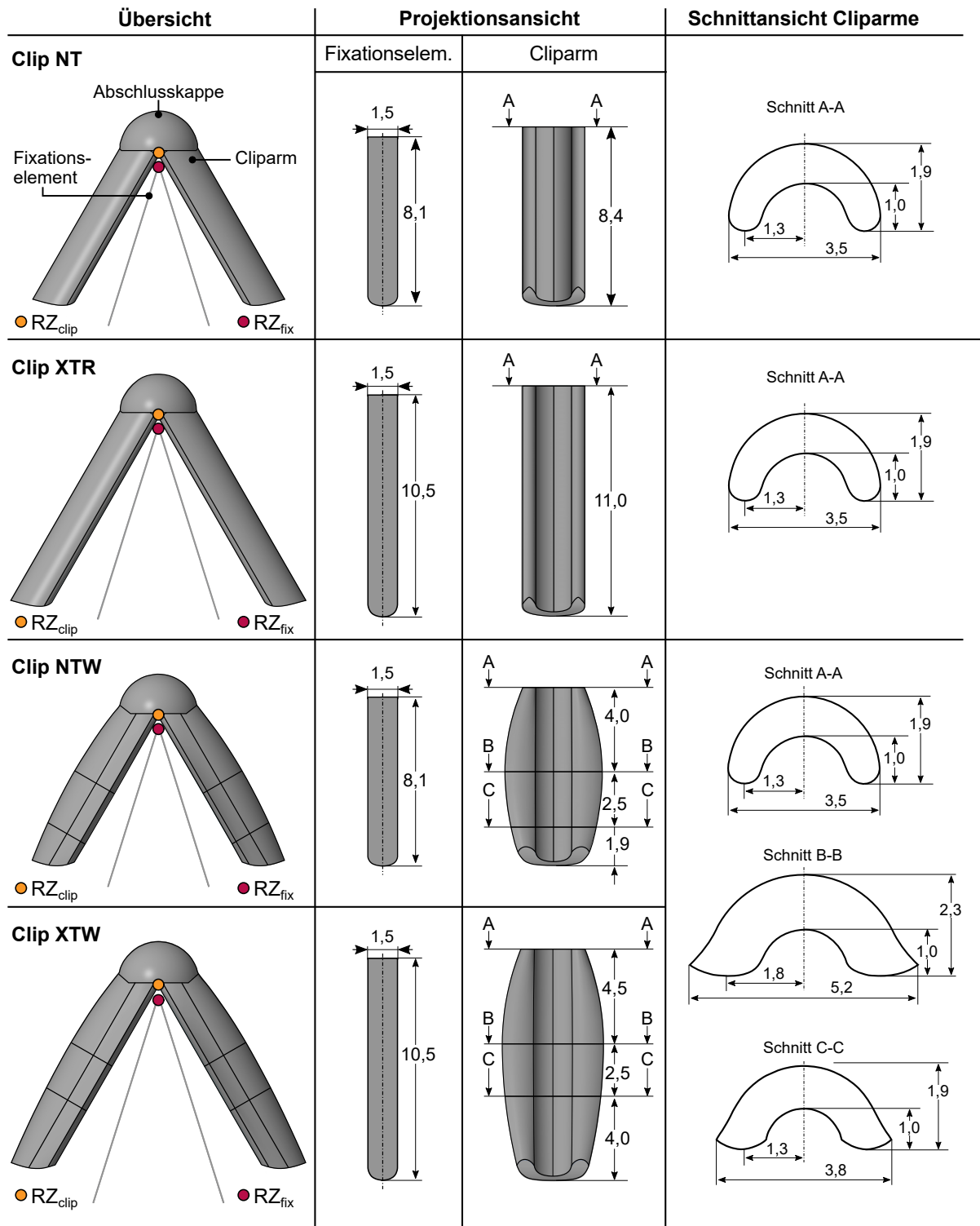


Abb. 43: Entwickelte Geometriemodelle der Clipimplantatdesigns NT, XTR, NTW und XTW; mit den Rotationszentren der Cliparme (RZ_{clip}) und der Fixationselemente (RZ_{fix}).

tionselemente beträgt in allen Geometriemodellen 0,6 mm. Die Geometrieparameter der in Abb. 43 dargestellten Cliparme und Fixationselemente der Geometriemodelle entsprechen den in Tab. 6 dargestellten Geometrieparametern der MitraClips™.

Zur Reduktion des Berechnungsaufwandes sind die doppelreihig angeordneten Fixationsdorne auf den Fixationselementen vernachlässigt worden. Deren Eigenschaften werden in den FSI-Simulationen durch Kontaktbedingungen berücksichtigt (vgl. Kap. 5.9).

5.5 Diskretisierung des numerischen Modells

Um die im Kap. 5.2.1 dargestellten Erhaltungsgleichungen der struktur- und fluidmechanischen Domains numerisch lösen zu können, müssen die in Kap. 5.4 vorgestellten Geometriemodelle diskretisiert, d. h. in eine endliche Anzahl von Elementen unterteilt werden.

5.5.1 Diskretisierung der fluidmechanischen Domain

Die Diskretisierung der Fluidomain mit SPH-Partikeln erfolgte in einem zweistufigen Diskretisierungsverfahren. Zunächst wurde die Fluidomain mit dreidimensionalen, linearen 8-Knoten-Elementen mit reduzierter Integration (C3D8R Elemente) diskretisiert [421]. Um die Qualität der numerischen Lösung zu erhöhen, erfolgte eine homogene initiale Verteilung der Elemente in der Fluidomain [421]. Im zweiten Schritt sind die C3D8R Elemente in SPH-Partikel konvertiert worden. Dabei wurden die diskreten SPH-Partikel jeweils im Schwerpunkt der quaderförmigen C3D8R-Elemente platziert. Als Ergebnis der in Kap. 5.5.3 dargestellten Netzkonvergenzstudie wurde für die Elemente der Fluidomain eine maximale Elementkantenlänge $l_{e,f}$ von 2 mm definiert.

5.5.2 Diskretisierung der strukturmechanischen Domain

Die eingesetzten Diskretisierungsstrategien für die strukturmechanische Domain unterscheiden sich für die deformierbaren und die undeformierbaren Komponenten. Folgende undeformierbare Komponenten des Simulationsmodells sind als Starrkörper modelliert worden: fluidführendes Rohr, Anulusadapter, Clipimplantate sowie die atriale und die ventrikuläre Platte (vgl. Abb. 40). Für die Modellierung dieser Komponenten sind dreidimensionale 4-Knoten-Elemente (R3D4) verwendet worden. Um numerische Fehler zu minimieren, erfolgte die Diskretisierung der unmittelbar miteinander in Kontakt stehenden Cliparme, Fixationselemente, Sehnenfäden und MK-Segel durch Elemente mit identischen maximalen Elementkantenlängen ($l_{e,s1} = 0,4$ mm, vgl. Kap. 5.5.3). Im Gegensatz dazu erfolgte die Diskretisierung der beiden Platten, des Rohres und der Abschlusskappe des Clipimplantates mit einer der Fluidomain entsprechenden Vernetzungsdichte ($l_{e,s2} = 2$ mm, vgl. Kap. 5.5.3).

Als deformierbare Komponenten wurden die MK-Segel und die MK-Sehnenfäden modelliert. Für die Diskretisierung der MK-Segel wurden lineare-4-Knoten Schalen-Elemente (S4R) mit reduzierter Integration verwendet. Diese Elemente sind zur Simulation großer Deformationen und Rotationen, wie sie bei dem MK-Öffnungs- und Schließvorgang auftreten, geeignet

[421]. Darüber hinaus ermöglichen diese in Abhängigkeit des lokalen Verhältnisses der charakteristischen Länge (l_c) zur charakteristischen Wanddicke (d_W) die Berücksichtigung der Theorie dünner Schalen ($l_c/d_W > 15$) bzw. dicker Schalen ($l_c/d_W < 15$) [421, 429].

Um der heterogenen Dickenverteilung der MK-Segel Rechnung zu tragen, wurden die Segeldicken SD als Elementparameter in Form von analytischen Gleichungen in Abhängigkeit von der MK-Segelhöhe SH definiert (vgl. Abb. 5). Basierend auf den im μ CT-Datensatz gemessenen Segeldicken des *in vitro* MK-Modells sind für das anteriore und das posteriore MK-Segel (SD_{ant} , SD_{post}) folgende quadratische Funktionen definiert worden:

$$SD_{ant} = \frac{21}{5525} \cdot SH^2 - \frac{81}{650} \cdot SH + \frac{1791}{1105} \quad \text{für } 0 \text{ mm} \leq SH_{ant} \leq 14,9 \text{ mm} \quad (5.30)$$

$$SD_{post} = \frac{4}{819} \cdot SH^2 - \frac{218}{1365} \cdot SH + \frac{2081}{1170} \quad \text{für } 0 \text{ mm} \leq SH_{post} \leq 21,1 \text{ mm} \quad (5.31)$$

Unter Berücksichtigung der maximalen Segelhöhe von 21,1 mm als charakteristische Länge und Segeldicken von 0,5 mm am freien Rand bis 1,7 mm am Übergang zum Anulus, betragen die Längen-Dicken-Verhältnisse der MK-Segel demnach $12,4 \leq l_c/SD \leq 42,2$.

Die Diskretisierung der Sehnenfäden erfolgte mit linearen-2-Knoten-Stabelementen (T3D2), welche Kräfte ausschließlich in axialer Richtung übertragen können [421]. Die beiden Knoten dieser Elemente verfügen jeweils über drei Translationsfreiheitsgrade. Diese Elemente sind insbesondere für Diskretisierung von Strukturen wie den Sehnenfäden geeignet, deren Querschnittsfläche klein im Verhältnis zur Gesamtlänge der Struktur sind. In der Simulation wurde diesen Elementen eine konstante Querschnittsfläche von $1,3 \text{ mm}^2$ zugewiesen.

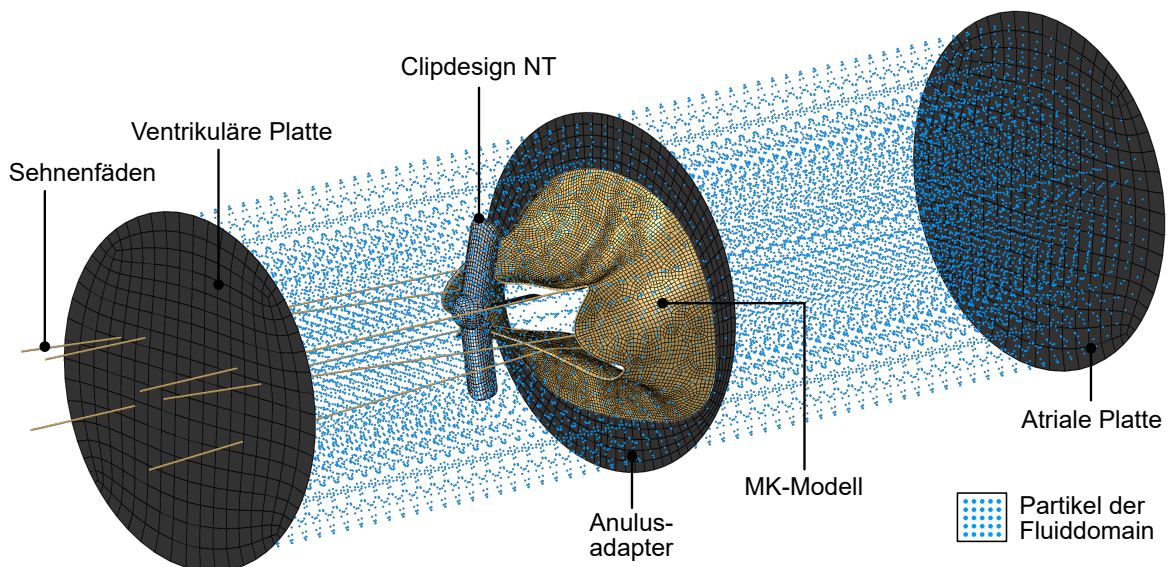


Abb. 44: Übersichtsdarstellung des diskretisierten FSI-Simulationsmodells am Beispiel des Clipdesigns NT; aus Gründen der Übersichtlichkeit ist auf die Darstellung des fluidführenden Rohres verzichtet worden.

5.5.3 Netzkonvergenzstudien

Um eine hinreichende Genauigkeit der numerischen Lösung, bei gleichzeitiger Unabhängigkeit von der Vernetzungsdichte mit minimalem Rechenaufwand realisieren zu können, sind zwei Netzkonvergenzstudien durchgeführt worden. In der ersten Netzkonvergenzstudie sind mit den MK-Segeln, den Sehnenfäden und einem Clip NT ausschließlich strukturelle Komponenten des Simulationsmodells in isolierten FE-Simulationen untersucht worden. Als variierender Vernetzungsparameter ist die maximale Elementkantenlänge definiert worden. Die untersuchten maximalen Elementkantenlängen sowie die korrespondierenden Gesamtzahlen der untersuchten Elemente sind in Tab. 22 dargestellt.

Tab. 22: Parameter der Netzkonvergenzstudie der strukturellen Domain.

Elementkantenlänge	1,0 mm	0,8 mm	0,6 mm	0,4 mm	0,2 mm	0,1 mm
Elementanzahl	3440	4578	6612	12 393	33 537	109 643

Als Parameter zur Charakterisierung der strukturellen Domain ist der Mittelwert der maximalen, logarithmischen Hauptdehnung ($\bar{\epsilon}$) im anterioren und posterioren MK-Segel während der LV-Diastole und der LV-Systole ausgewertet worden. Um eine hinreichende Genauigkeit der Lösung garantieren zu können, wurde ein Schwellwert von 5 % als maximal tolerierbare Abweichung von der ermittelten Dehnung bei der maximalen Vernetzungsdichte ($\rho_{n,max}$) definiert. Die Ergebnisse der Netzkonvergenzstudie sind in Abb. 45 dargestellt.

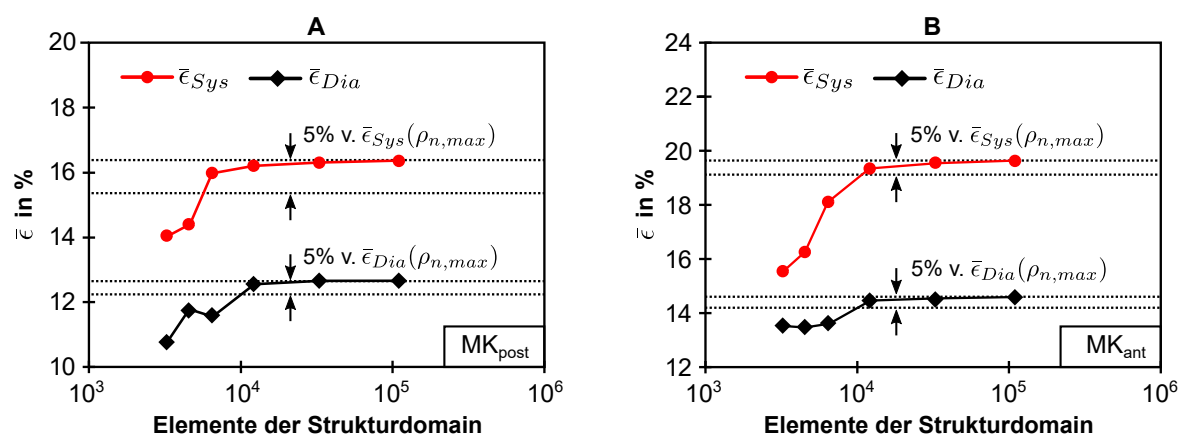


Abb. 45: Ergebnisse der Netzkonvergenzstudie für die strukturelle Domain; dargestellt sind die Mittelwerte der maximalen logarithmischen Hauptdehnungen ($\bar{\epsilon}_{Sys/Dia}$) für das posteriore (A) und anteriore (B) MK-Segel ($MK_{post/ant}$) jeweils während der Peak-Systole und der Peak-Diastole, sowie ein Konvergenzintervall in Abhängigkeit der Dehnung bei der maximalen Vernetzungsdichte ($\rho_{n,max}$).

Wie in Abb. 45 dargestellt, konnte durch die Variation der maximalen Elementkantenlängen für alle untersuchten Parameter eine hinreichende Unabhängigkeit der Lösung von der Vernetzungsdichte erzielt werden. Unter Berücksichtigung einer möglichst geringen Elementanzahl und des definierten Schwellwertes wurde eine maximale Elementkantenlänge von

0,4 mm mit einer resultierenden Elementanzahl von 12 393 als Optimum für die strukturelle mechanische Domain ermittelt.

In der zweiten, hybriden Netzkonvergenzstudie ist die Fluidomain im Rahmen einer FSI-Simulation untersucht worden. Dazu erfolgte eine uniforme Diskretisierung der gesamten Fluidomain. Die untersuchten Elementkantenlängen und die jeweils korrespondierende Elementanzahl der Fluidomain ist in Tab. 23 dargestellt.

Tab. 23: Parameter der Netzkonvergenzstudie der fluidmechanischen Domain.

Elementkantenlänge	4,0 mm	3,0 mm	2,0 mm	1,5 mm	1,0 mm	0,5 mm
Elementanzahl	6652	11 760	43 344	107 520	347 760	2 824 416

Zur Charakterisierung der Fluidomain wurde die mittlere Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der MK-Anulusgrundfläche sowohl während der Peak-Systole als auch während der Peak-Diastole ermittelt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ersten Netzkonvergenzstudie sind alle strukturelle mechanischen Komponenten des FSI-Simulationsmodells mit einer maximalen Elementkantenlänge von 0,4 mm diskretisiert worden. In Analogie zu den Untersuchungen der strukturelle mechanischen Domain ist ebenfalls eine Abweichung von 5% relativ zur Geschwindigkeit, welche bei der höchsten Vernetzungsdichte ermittelt worden ist, als Schwellwert definiert worden. Die Ergebnisse der zweiten Netzkonvergenzstudie sind in Abb. 46 dargestellt.

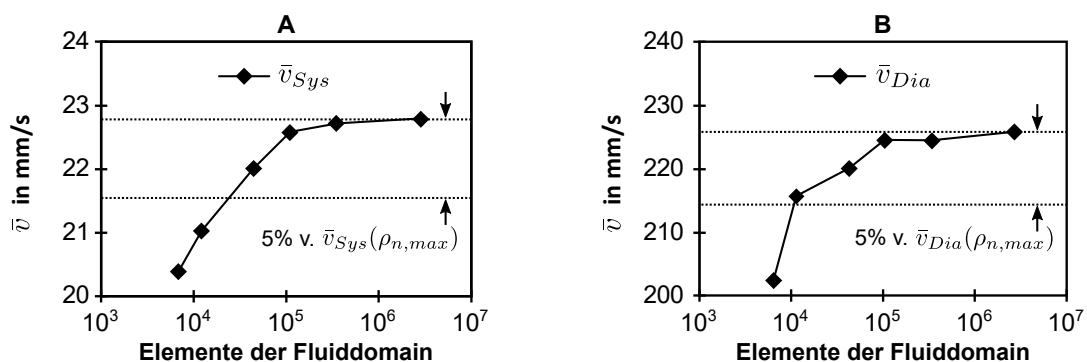


Abb. 46: Ergebnisse der Netzkonvergenzstudie für die fluidmechanische Domain; dargestellt sind die Mittelwerte der Strömungsgeschwindigkeiten ($\bar{v}_{Sys/Dia}$) innerhalb der MK-Anulusgrundfläche während der Peak-Systole (**A**) und der Peak-Diastole (**B**), sowie ein Konvergenzintervall in Abhängigkeit von \bar{v} bei der maximalen Vernetzungsdichte ($\rho_{n,max}$).

Auch für die fluidmechanische Domain konnten netzunabhängige und hinreichend genaue Lösungen ermittelt werden. Unter Berücksichtigung des in Abb. 46 visualisierten Schwellwertes wurde eine Elementkantenlänge von 2,0 mm und eine korrespondierende Anzahl von 43 344 Fluidelementen als Optimum der Netzkonvergenzstudie identifiziert.

5.6 Entwicklung von Materialmodellen für das numerische Simulationsmodell

Um die *in vitro* Untersuchungen adäquat durch ein numerisches Modell abbilden zu können, wurden sowohl für die fluidmechanische Domain (siehe Kap. 5.6.1) als auch die strukturelle Domain (siehe Kap. 5.6.2) Materialmodelle entwickelt (vgl. Kap. 5.2). Im nachfolgenden Abschnitt werden zunächst die physikalischen Eigenschaften beider Domains vorgestellt und anschließend die Implementierung dieser Eigenschaften in das numerische Modell beschrieben.

5.6.1 Materialmodell der fluidmechanischen Domain

Um die Strömungsvorgänge der *in vitro* Untersuchungen numerisch adäquat abbilden zu können, ist ein Materialmodell für 0,9 %-ige NaCl-Lösung bei einer konstanten Temperatur von 37 °C entwickelt worden. In Analogie zu bereits publizierten *in silico* Studien des MK-Apparates wurde die NaCl-Lösung dabei als inkompressibles, newtonsches Fluid idealisiert [75, 83, 379, 430]. Wie in Kap. 5.2.1 beschrieben, erfolgte die Beschreibung des funktionellen Zusammenhangs zwischen der Fluidichte ρ und dem Druck p in dieser Arbeit mithilfe der Mie-Grüneisen Zustandsgleichung (vgl. Gl. 5.17). Die dabei berücksichtigten physikalischen Eigenschaften des Fluids sind in Tab. 24 dargestellt.

Tab. 24: Parameter des Materialmodells für 0,9 %-ige NaCl-Lösung bei einer konstanten Temperatur von 37 °C.

ρ_0	η_0	c_0	c_f	Γ_0	H_s
993 kg m ⁻³	0,692 mPa s	1532,0 m s ⁻¹	153,2 m s ⁻¹	0	0

ρ_0 : Dichte (eigene Messungen), η_0 : dynamische Viskosität [348], c_0 : physikalische Schallgeschwindigkeit [431], c_f : fiktive Schallgeschwindigkeit (Parameterstudie), Γ : Grüneisen-Koeffizient [379]; H_s : Hugonot-Steigungskoeffizient [379]

Wie in Gl. 5.19 gezeigt wurde, führt eine Verringerung der Schallgeschwindigkeit der NaCl-Lösung zur Reduktion der Zeitschrittweite Δt_F bei der Lösung des Simulationsmodells und konsekutiv zur Verringerung des Rechenaufwandes (vgl. Kap. 5.2.1). Aus diesem Grund wurde eine fiktive Schallgeschwindigkeit c_f definiert, welche geringer ist als die physikalische Schallgeschwindigkeit c_0 [379, 417, 432]. Um die numerische Stabilität des Lösungsverfahrens zu garantieren und gleichzeitig eine hohe Approximationsgüte der physikalischen Vorgänge und Modellannahmen zu gewährleisten, wurden mit der Dichteschwankung E_ρ und dem Geschwindigkeitsverhältnis E_v zwei Grenzkriterien für die Ermittlung von c_f definiert [419, 432]:

$$E_\rho = \max \left| \frac{\rho_0 - \rho(c_f)}{\rho_0} \right| \leq 1\% \quad (5.32)$$

$$E_v = \max \left| \frac{v_a}{c_f} \right| \leq 10\%. \quad (5.33)$$

Dabei entspricht ρ_0 der physikalischen Dichte, $\rho(c_f)$ der simulierten Dichte als Funktion der fiktiven Schallgeschwindigkeit c_f und v_a den Geschwindigkeitsvektoren der einzelnen SPH-Partikel der fluidmechanischen Domain.

Zur Ermittlung der optimalen fiktiven Schallgeschwindigkeit ist eine Parameterstudie mit dem vollständigen FSI-Simulationsmodell und variierenden Schallgeschwindigkeiten durchgeführt worden. Unter Berücksichtigung der in Tab. 25 dargestellten Ergebnisse für die Grenzkriterien E_ρ und E_v und den resultierenden Zeitschrittweiten wurde eine fiktive Schallgeschwindigkeit von $c_f = c_0/10 = 153,2 \text{ m s}^{-1}$ als Optimum identifiziert. Die gewählte fiktive Schallgeschwindigkeit genügt einerseits den definierten Kriterien E_ρ und E_v und ermöglicht andererseits eine Erhöhung der mittleren Zeitschrittweite ($\Delta \bar{t}_F$) gegenüber der initialen Zeitschrittweite um den Faktor 5 (vgl. Gl. 5.32, Gl. 5.33, Tab. 25).

Tab. 25: Ergebnisse der Parameterstudie zur Definition der fiktiven Schallgeschwindigkeit c_f .

	$c_f = c_0$	$c_f = c_0/2$	$c_f = c_0/10$	$c_f = c_0/20$
E_ρ in %	0,02	0,07	0,81	1,71
E_v in %	0,08	0,16	0,78	1,70
$\Delta \bar{t}_F$ in $1 \cdot 10^{-7} \text{ s}$	3,43	6,92	17,44	20,67

$c_0 = 1532 \text{ m s}^{-1}$; E_ρ : Dichteschwankungen; E_v : Geschwindigkeitsverhältnis; $\Delta \bar{t}_F$: über einen Herzzyklus gemittelte Zeitschrittweite der Fluiddomain

Zusätzlich wurden in Anlehnung an Mao et al. sowohl für den dimensionslosen Grüneisen-Koeffizienten (Γ_0), als auch für den ebenfalls dimensionslosen Huginot-Steigungskoeffizienten (H_s) jeweils $\Gamma_0 = 0$ und $H_s = 0$ angenommen [379]. Alle zur Definition des Materialmodells der strukturmechanischen Domain verwendeten Parameter sind in Tab. 24 zusammengefasst.

5.6.2 Materialmodell der strukturmechanischen Domain

Um die nicht-linearen Werkstoffeigenschaften des *in vitro* eingesetzten *in vitro* MK-Modells numerisch abbilden zu können, wurden Materialmodelle für die MK-Segel und die Sehnenfäden entwickelt (vgl. Kap. 4.3, Kap. 5.2.2 und Gl. 5.26). Auf die Entwicklung eines Materialmodells für den MK-Anulus wurde verzichtet, weil dieser in der Simulation vernachlässigt worden ist (vgl. Kap. 4.3). Im nachfolgenden Abschnitt wird zunächst der Versuchsaufbau zur experimentellen Ermittlung des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens ($\sigma(\epsilon)$ -Verhalten) inklusive der im Rahmen dieser Arbeit etablierten videoextensometrischen Untersuchungsmethode vorgestellt. Anschließend wird die numerische Implementierung der experimentellen Daten beschrieben.

Ermittlung mechanischer Kennwerte des Mitralklappenmodells in uniaxialen Zugversuchen

Die uniaxialen Zugversuche wurden mit einer Universalprüfmaschine vom Typ zwickLine Z0.5 (ZwickRoell, GER) durchgeführt. Zur Ermittlung der Kräfte in Probenlängsrichtung wurde ein 200 N Kraftaufnehmer (Xforce HP, Zwick/Roell, GER) verwendet. Die Längen- und Breitenänderung (Δl , Δb) der Proben in der x - und z -Richtung wurden mithilfe eines kamerabasierten Messsystems (videoXtens 1-120, ZwickRoell GmbH & Co. KG, Ulm, GER), einem sogenannten Videoextensometer, berührungslos ermittelt (siehe Abb. 47).

Zusätzlich zum Videoextensometersystem wurde eine zweite Kamera (EOS 70D, Canon, Ōta, JPN) mit einem Makroobjektiv (SP 90mm F/2.8 Makro-VC, Tamron, Saitama, JPN) zur Ermittlung der Dickenänderung (Δd) entlang der y -Achse eingesetzt. Die simultane Verwen-

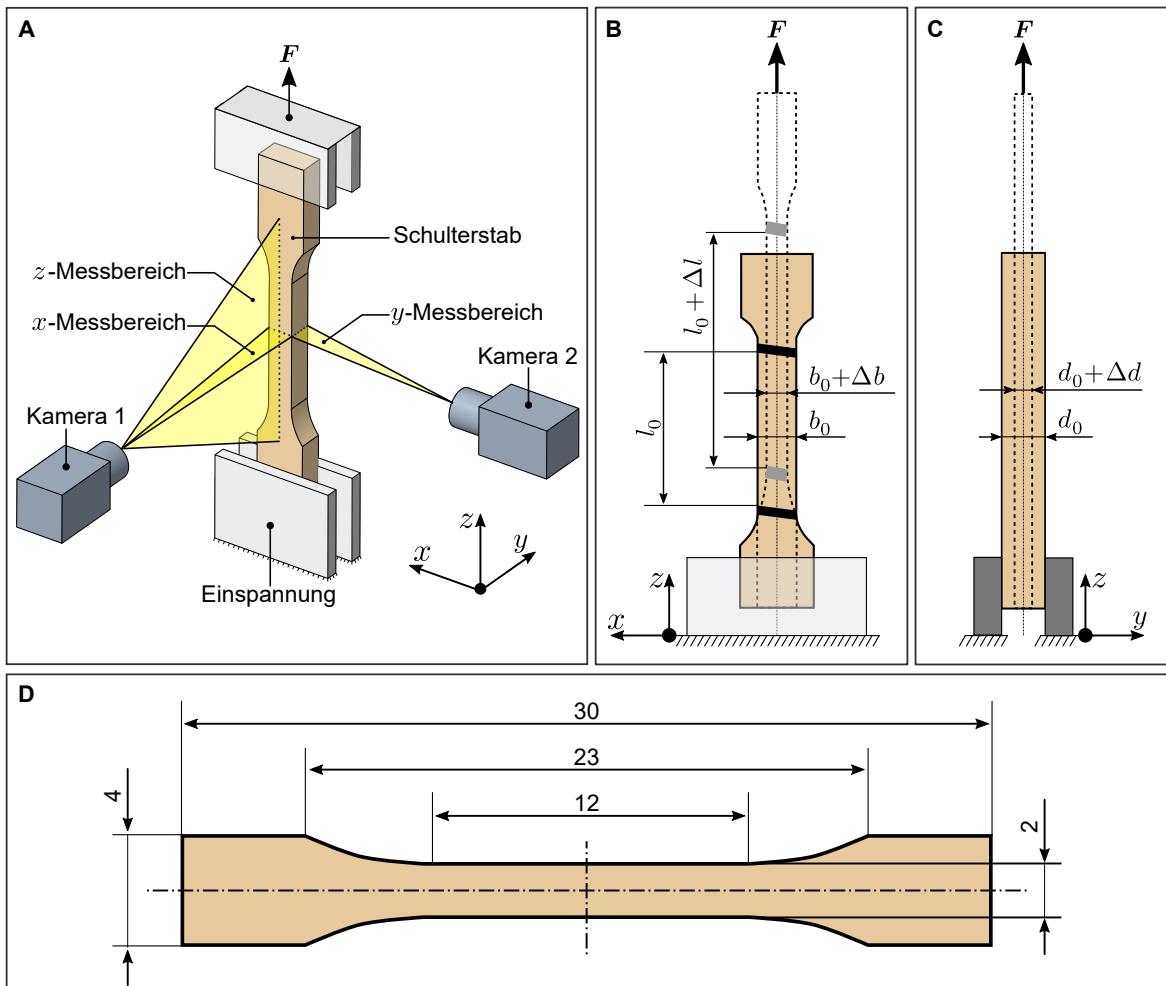


Abb. 47: Schematische Darstellung des experimentellen Versuchsaufbaues zur mechanischen Charakterisierung des *in vitro* Mitralklappenmodells. **A:** Übersichtsdarstellung mit eingespanntem Schulterstab, zwei Kameras und den Messbereichen in x -, y -, z -Richtung. **B:** Perspektive Kamera 1 mit Ausgangslänge bzw. -breite (l_0 , b_0) und Längen- bzw. Breitenänderung (Δl bzw. Δb). **C:** Perspektive Kamera 2 mit der Ausgangsdicke (d_0) und der Dickenänderung (Δd). **E:** Probengeometrie des Schulterstabes.

derung von zwei, 90° zueinander versetzten, Kameras ermöglicht sowohl die Ermittlung der Dehnung in Probenlängsrichtung (ϵ_z) als auch die für die Ermittlung der Querkontraktionszahl (ν_{xy}) notwendige Breiten- und Dickenänderung (Δb , Δd) der Proben.

Probenpräparation

Für die mechanische Charakterisierung des MK-Materials und der Sehnenfäden wurden variierende Prüfkörpergeometrien gewählt. Als Prüfkörper für das MK-Material wurde in Anlehnung an die DIN EN ISO 527-2 Schulterstäbe vom Typ 1BB mit den in Abb. 47 D dargestellten Maßen hergestellt [433]. Da in Voruntersuchungen gezeigt werden konnte, dass das Spannungs-Dehnungs-Verhalten der Proben in Abhängigkeit von zuvor eingepprägten Verschiebungsamplituden variiert, wurde das gesamte *in vitro* MK-Modell im Vorfeld der Untersuchungen vorkonditioniert. In Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen wurde das *in vitro* MK-Modell dazu, wie in Kap. 4.6.1 beschrieben, in den hydrodynamischen Prüfstand eingespannt und mit 1000 MK-Öffnungs- und Schließzyklen beansprucht. Anschließend wurden die sechs durch die MK-Segel und den MK-Anulus verlaufenden Sehnenfäden des MK-Modells frei präpariert und auf eine Länge von 60 mm zugeschnitten.

Da die Sehnenfäden unmittelbar durch die MK-Segel verlaufen, konnten keine normgerechten Schulterstäbe aus den MK-Segeln hergestellt werden (vgl. Kap. 4.1.2). Stattdessen wurden vier Schulterstäbe vom Typ 1BB aus dem Atriumansatz gestanzt, welcher aus dem gleichen Werkstoff gefertigt ist wie die MK-Segel. Die Extraktion erfolgte gerade so, dass innerhalb der Prüflänge keine Fehlstellen durch die zuvor eingebetteten Sehnenfäden vorlagen. Die für die Ermittlung des Probenquerschnitts notwendige Messung der Probenbreiten und -dicken im Bereich der parallelen Probenlänge erfolgte mithilfe eines Messschiebers (ABSOLUTE AOS 500-184-30, Mitutoyo Corporation, JPN) bzw. einer Messuhr (No. 2046SL, Mitutoyo Corporation, JPN) an zehn Positionen entlang der Probenlängsachse.

Versuchsdurchführung

In Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen wurden alle Prüfkörper für eine Stunde bei einer Temperatur von 37°C in einem Wasserbad temperiert. Die Zugversuche wurden bei einer Prüftemperatur von 37°C an Luft durchgeführt (vgl. Kap. 4.2). Die Prüfparameter für die uniaxialen, quasistatischen Zugversuche sind in Tab. 26 zusammengefasst.

Als Referenzen für die kameraoptischen ϵ_z -Messungen des MK-Materials wurden am oberen und unteren Ende des Messbereiches schwarze Markierungen mit einer Linienstärke von 0,75 mm auf die Oberfläche der Schulterstäbe aufgebracht (siehe Abb. 47 B). Aufgrund des geringen Durchmessers der Sehnenfäden von $(0,86 \pm 0,12)$ mm und des verwendeten optischen Aufbaues war die kameraoptische Untersuchung der Sehnenfäden allein mithilfe

Tab. 26: Prüfparameter der uniaxialen Zugversuche für das Mitralklappenmaterial und die Sehnenfäden des *in vitro* Mitralklappenmodells.

Prüfparameter	MK-Material	Sehnenfäden
Probengeometrie	Schulterstab Typ 1BB	Faden
Probenanzahl	4	6
Prüftemperatur	37 °C	37 °C
Freie Probenlänge	23 mm	40 mm
Vorkraft	10 mN	10 mN
Prüfgeschwindigkeit	2 mm min ⁻¹	2 mm min ⁻¹
Prüfungsende	$\epsilon_z = 150\%$	$\epsilon_z = 60\%$

einer Linienmarkierung nicht möglich (vgl. Kap. 4.1.2). Stattdessen wurden zwei selbstklebende, rechteckige Messmarken mit einem Abstand von 40 mm auf der Probenoberfläche aufgebracht (vgl. Tab. 26). Zur Maximierung der Intensitätsunterschiede für die optischen Untersuchungen wurden die 5 mm breiten und 3 mm hohen Messmarken jeweils mit einem schwarzen und einem weißen Messfeld versehen.

Die für die Dehnungsmessungen maßgeblichen Längenänderungen Δl der Proben wurde mithilfe eines im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Kantenerkennungsalgorithmus detektiert. Dieser basiert auf der Detektion von Intensitätsunterschieden an den Hell-Dunkel-Übergängen der aufgetragenen Messmarkierungen bzw. Messmarken. Eine Neigung der Linienmarkierungen bzw. Messmarken von 2–4° normal zur Probenlängsachse wurde dabei als Optimum für die Erkennungsqualität des Kantenerkennungsalgorithmus identifiziert. Die Dehnung ϵ_z wird als Quotient aus der Längenänderung der Probe Δl und der Ausgangslänge der Probe l_0 berechnet (vgl. Abb. 47).

Mithilfe des optischen Messsystems wurden die Längenänderungen der Proben mit einer Frequenz von 20 Hz gemessen. Die Probenbreiten und -dicken konnten allerdings ausschließlich zum Beginn und Ende der Prüfung des MK-Materials optisch bestimmt werden. Die nominelle Spannung σ_n wurde dementsprechend als Quotient aus der gemessenen Kraft F und dem Ausgangsprobenquerschnitt A_0 berechnet (vgl. Gl. 5.34). Die Querkontraktionszahl ν_{xy} der Proben des MK-Materials wurde als arithmetisches Mittel der Querkontraktionszahlen in x - und y -Richtung ermittelt (siehe Gl. 5.35).

$$\sigma_n = \frac{F}{b_0 \cdot d_0} = \frac{F}{A_0} \quad (5.34)$$

$$\nu_{xy} = \frac{\nu_x + \nu_y}{2} = \frac{-l_0}{2 \cdot \Delta l} \cdot \left(\frac{\Delta b}{b_0} + \frac{\Delta d}{d_0} \right) \quad (5.35)$$

Untersuchungsergebnisse

Um die Vergleichbarkeit der experimentellen Zugversuchsdaten mit Literaturdaten zu ermöglichen, sind die nominellen Spannungen (σ_n) und Dehnungen (ϵ_n) in wahre Spannungen

(σ_w) und Dehnungen (ϵ_w) überführt worden. Da das Probenvolumen während der Zugversuche konstant war, wurden σ_w und ϵ_w nach Gl. 5.36 bzw. Gl. 5.37 ermittelt [434].

$$\sigma_w = \sigma_n \cdot (1 + \epsilon_n) \quad (5.36)$$

$$\epsilon_w = \ln(1 + \epsilon_n) \quad (5.37)$$

Die gemittelten nominellen und wahren Spannungs-Dehnungs-Verläufe als Ergebnisse der Zugversuche für das MK-Material und die Sehnenfäden sind in Abb. 48 dargestellt. Sowohl das MK-Material als auch die Sehnenfäden zeigen dabei in Übereinstimmung mit Literaturdaten ein nicht-lineares Spannungs-Dehnungs-Verhalten [58, 118, 143, 149, 154, 156–159, 174, 435]. Darüber hinaus indiziert die ermittelte Querkontraktionszahl von $0,461 \pm 0,015$ ein annähernd inkompressibles Werkstoffverhalten des MK-Materials (siehe Tab. 27).

Um den Vergleich der in Abb. 48 dargestellten experimentellen Daten mit denen humaner MK-Apparate zu ermöglichen, sind für das *in vitro* MK-Material und die Sehnenfäden jeweils ein Tangentenmodul im Bereich geringer Dehnungen (ϵ_g) und hoher Dehnungen (ϵ_h) ermittelt worden (siehe Tab. 27). Konkret wurden die Tangentenmoduln für das MK-Material bei $0\% \leq \epsilon_g \leq 10\%$ und $70\% \leq \epsilon_h \leq 90\%$ ermittelt. Für die Sehnenfäden wurden die Tangentenmoduln für $0\% \leq \epsilon_g \leq 10\%$ und $40\% \leq \epsilon_h \leq 50\%$ bestimmt. Ein Vergleich der experimentellen Daten für das *in vitro* MK-Modell mit Literaturdaten ist in Kap. 4.1.2 dargestellt.

Tab. 27: Mittelwerte der Tangentenmoduln im Bereich geringer (TM_g) bzw. hoher Dehnungen (TM_h) und der Querkontraktionszahl (ν_{xy}) des Mitralklappenmaterials ($n = 4$) und der Sehnenfäden ($n = 6$) des Mitralklappenmodells.

	MK-Material			Sehnenfäden	
	TM_g in MPa	TM_h in MPa	ν_{xy}	TM_g in MPa	TM_h in MPa
nominell	$0,30 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,41$	k. A.	$5,37 \pm 0,45$	$59,23 \pm 4,94$
wahr	$0,35 \pm 0,09$	$10,83 \pm 0,27$	$0,461 \pm 0,015$	$6,40 \pm 0,53$	$186,50 \pm 1,55$

Implementierung der experimentellen Daten in das numerische Materialmodell

Der für die numerische Simulation des Materialverhaltens grundlegende, funktionelle Zusammenhang der mechanischen Spannung und Dehnung wird mathematisch mithilfe von Materialmodellen approximiert (vgl. Gl. 5.26). Für die numerische Approximation mehrachsiger Beanspruchungszustände hochelastischer Werkstoffe, wie z. B. Elastomeren oder Hydrogelen werden in der Literatur typischerweise hyperelastische Materialmodelle verwendet [75, 83, 436–438]. In Analogie zu den Werkstoffeigenschaften des MK-Materials modellieren diese das ideal-elastisches Werkstoffverhalten homogener, isotroper und annähernd inkompressibler Werkstoffe (vgl. Abb. 48, Tab. 27). Der Zusammenhang zwischen der Spannung

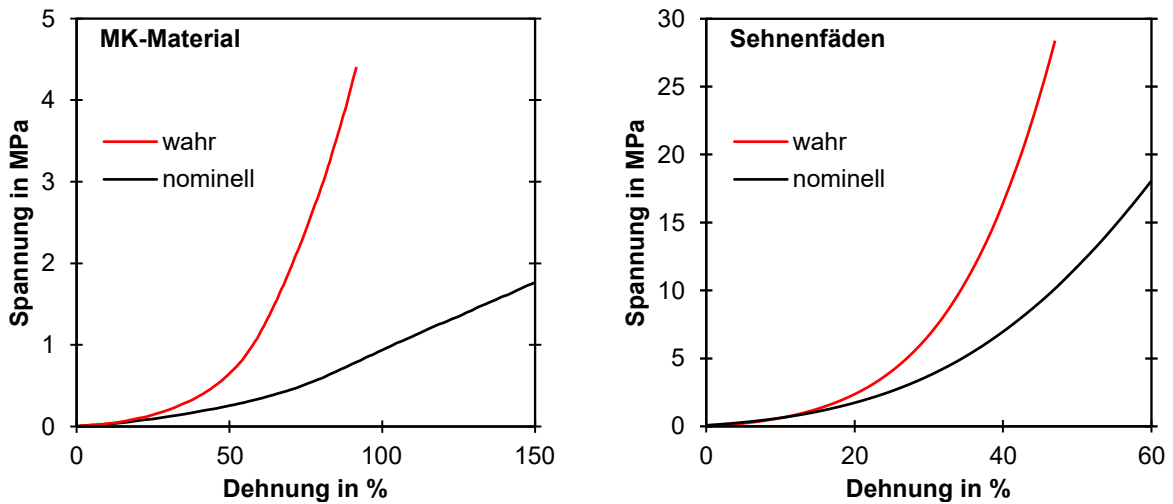


Abb. 48: Mittelwertkurven des nominellen und wahren Spannungs-Dehnungs-Verhaltens des MK-Materials ($n = 4$) und der Sehnenfäden ($n = 6$) des *in vitro* MK-Modells.

und der Dehnung kann unter Verwendung der spezifischen Formänderungsenergie E^F für hyperelastische Materialmodelle folgendermaßen formuliert werden [439, 440]:

$$\sigma_{ij}^{PK} = \frac{\partial E^F}{\partial \epsilon_{ij}^{GL}}. \quad (5.38)$$

Darin entspricht σ_{ij}^{PK} den Komponenten des zweiten Piola-Kirchhoff-Spannungstensors und ϵ_{ij}^{GL} den Komponenten des Green-Lagrangeschen Verzerrungstensors. Für die Ermittlung der spezifischen Formänderungsenergie isotroper, hyperelastischer Materialien existieren zwei Klassen von Materialmodellen: die statistischen und die phänomenologischen Modelle [421, 439, 441].

Die Approximation der experimentellen Zugversuchsdaten des MK-Materials und der Sehnenfäden erfolgte mittels phänomenologischer Materialmodelle. Konkret sind mit dem Marlow-, Neo-Hooke-, Yeoh-, Arruda-Boyce und Van-der-Waals-Modell fünf Materialmodelle verwendet worden, welche insbesondere beim Vorhandensein uniaxialer Zugversuchsdaten eine hohe Approximationsgüte erwarten lassen (vgl. Abb. 48) [421]. Zur Beschreibung der Kompressibilität des MK-Materials wurden für das Arruda-Boyce- und das Van-der-Waals-Modell zusätzlich zu den Spannungs-Dehnungs-Daten die experimentell ermittelte Querkontraktionszahl (ν_{xy}) im Rahmen des Approximationsprozesses berücksichtigt. Die fünf untersuchten Materialmodelle inklusive der verwendeten Gleichungen der spezifischen Formänderungsenergie sind in Anhang A.2 zusammengefasst.

Die resultierenden Spannungs-Dehnungs-Verläufe der untersuchten Materialmodelle für die uniaxiale Zugbeanspruchung sind in Abb. 49 dargestellt. Zur Quantifizierung der Approximationsgüte innerhalb der betrachteten Dehnungsintervalle sind in Abb. 49 zusätzlich die

Summen der Residuenquadrate (S_{RQ}) bezogen auf die experimentellen Daten dargestellt. Sowohl für das MK-Material als auch für die Sehnenfäden liefern das Marlow- und das Yeoh-Modell die höchste und das Neo-Hooke-Modell die geringste Approximationsqualität.

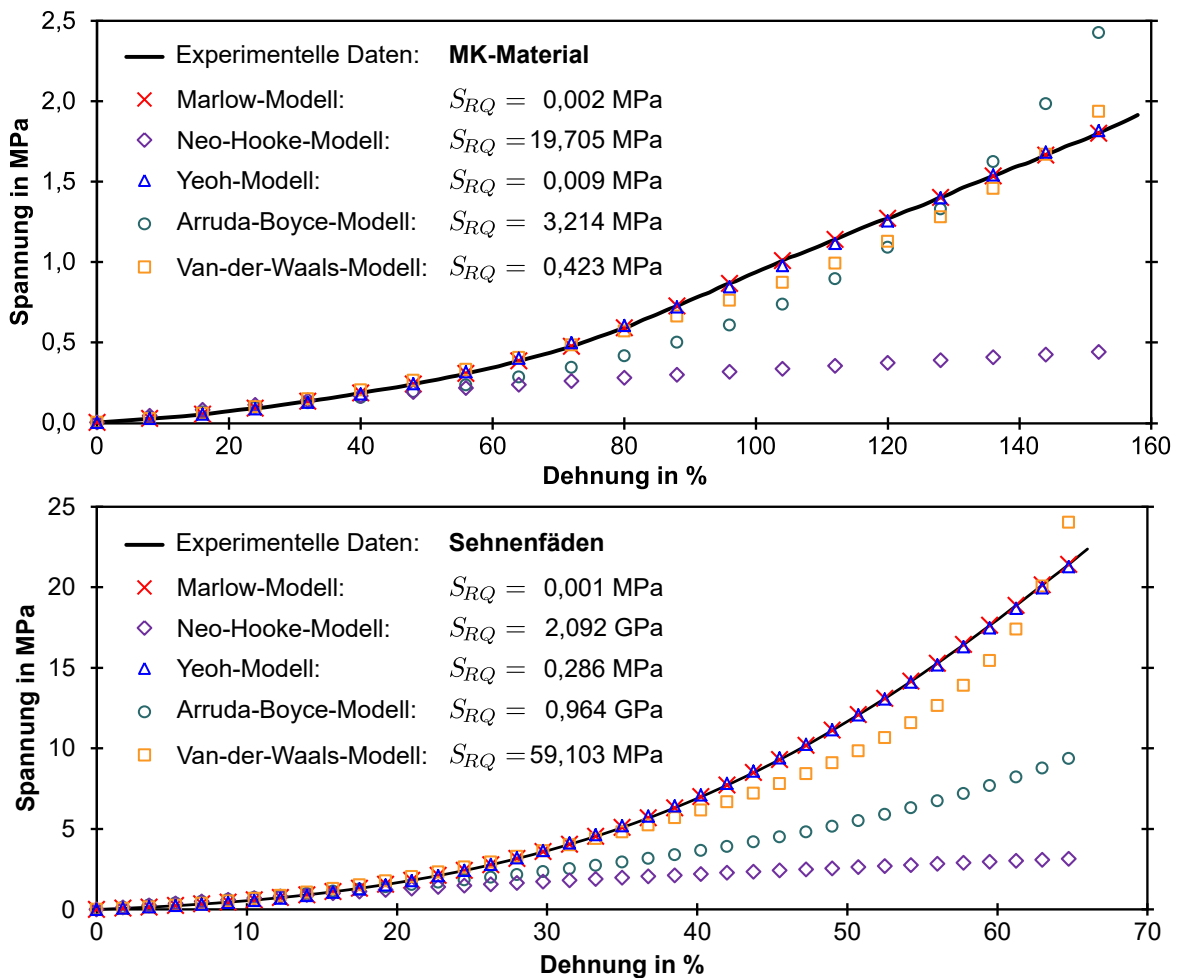


Abb. 49: Nominelle Spannungs-Dehnungs-Verläufe der hyperelastischen Materialmodelle des MK-Materials und der Sehnenfäden bei uniaxialer Zugbeanspruchung; S_{RQ} : Summe der Residuenquadrate der Materialmodelle bezogen auf die experimentellen Daten.

In initialen FSI-Simulationen der virtuellen Clipimplantation konnte festgestellt werden, dass von den untersuchten Materialmodellen für die MK-Segel nur das Arruda-Boyce und das Neo-Hooke-Modell innerhalb der während der Simulation auftretenden Dehnungsintervalle numerisch stabil sind. Aufgrund der im Vergleich zum Neo-Hooke-Modell höheren Approximationsqualität des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens bei gleichzeitig geringeren Berechnungszeiten wurde das Arruda-Boyce-Modell als Materialmodell der MK-Segel für alle FSI-Simulationen verwendet (siehe Tab. 28).

Bei der Untersuchung der Leistungsfähigkeit der Materialmodelle der Sehnenfäden waren mit dem Neo-Hooke- und dem Yeoh-Modell nur zwei Modelle innerhalb des während der Simulation auftretenden Dehnungsintervalle numerisch stabil. Aufgrund der höheren Approximationsqualität, insbesondere für Dehnungen oberhalb von 20 %, wurde das Yeoh-Modell

als Materialmodell der Sehnenfäden für alle Simulationen eingesetzt. Die für die Definition der Materialmodelle verwendeten Materialmodellkoeffizienten und die experimentell mittels Wägung (Präzisionswaage Kern 770, Kern & Sohn GmbH, Balingen, GER) und Volumenbestimmung (Messzylinder 50 ml nach DIN 12680, Toleranzklasse B) ermittelten Dichten des MK-Materials und der Sehnenfäden sind in Tab. 28 zusammengefasst.

Tab. 28: Experimentell ermittelte Dichten und Koeffizienten der hyperelastischen Materialmodelle für die MK-Segel und die Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells.

	Dichte	Materialmodell	Koeffizienten d. Materialmodells*	
MK-Segel	1040 kg m ⁻³	Arruda-Boyce	$G = 0,059$ MPa $\lambda_m = 1,109$	$\gamma_1 = 1,101$ MPa ⁻¹
Sehnenfäden	983 kg m ⁻³	Yeoh	$C_{10} = 0,720$ MPa $C_{30} = -0,061$ MPa	$C_{20} = 4,174$ MPa $\gamma_{1,2,3} = 0$ MPa ⁻¹

*Koeffizienten der hyperelastischen Materialmodelle entsprechend der Nomenklatur in Anhang A.2

5.7 Virtuelle Implantation von Clipimplantaten

Zur Charakterisierung klinisch relevanter Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien sind acht verschiedene Clipimplantatkonfigurationen untersucht worden. Dazu wurden die Geometriemodelle der MitraClips™ NT, XTR, NTW und XTW virtuell jeweils einzeln und paarweise in zentraler A2-P2 Position in das MK-Modell implantiert (vgl. Kap. 5.4.1, 5.4.2). Der virtuelle Implantationsvorgang erfolgte in Analogie zum *in vitro* Implantationsvorgang (vgl. Kap. 4.6.2) in vier Schritten. Die translatorischen und rotatorischen Verschiebungen der Cliparme und Fixationselemente sind schematisch in Abb. 50 dargestellt.

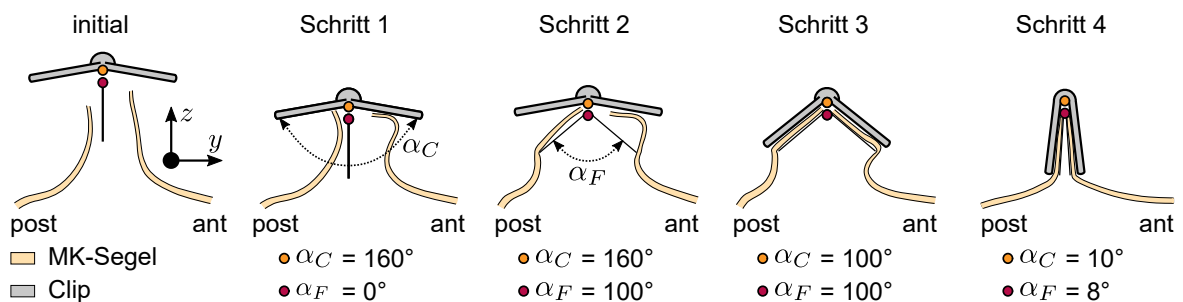


Abb. 50: Schematische Darstellung der virtuellen Clipimplantation in vier Schritten; dargestellt sind Schnittansichten des anterioren (ant) und posterioren (post) MK-Segels sowie die Öffnungswinkel der Cliparme (α_C) und der Fixationselemente (α_F).

In der initialen Position befindet sich das Clipimplantat mit vollständig adduzierten Fixationselementen und 160° geöffneten Cliparmen 2 mm oberhalb des freien Randes des posterioren MK-Segels. Im ersten Schritt erfolgt eine Translationsbewegung in negative z -Richtung bis beide Cliparme in Kontakt mit dem freien Rand des posterioren MK-Segels treten. Im zweiten Schritt erfolgt eine Abduktionsbewegung der Fixationselemente bis zu einem Öff-

nungswinkel von 100° . In Analogie zum Implantationsvorgang in der klinischen Praxis erfolgt im dritten Schritt die Fixation beider MK-Segel durch die partielle Adduktionsbewegung der Cliparme. Abschließend folgt im vierten Schritt eine gemeinsame Adduktionsbewegung der Cliparme und Fixationselemente. In der finalen Implantationsposition betragen die Öffnungswinkel der Fixationselemente und der Cliparme 8° bzw. 10° .

Die paarweise Clipimplantation verläuft analog zu der in Abb. 50 dargestellten virtuellen Implantation der einzelnen Clipimplantate. Die Positionierung in anterolateralen-posteromedialer Richtung erfolgte jeweils mit einem Abstand von 1,5 mm von der zentralen Position. Nach Abschluss des Implantationsvorganges werden Relativbewegungen der Clipimplantatkomponenten zueinander durch Zwangsbedingungen verhindert. Die Translation und Rotation der Clipimplantate infolge äußerer Beanspruchungen, wie z. B. der Verformung der MK-Segel, ist allerdings uneingeschränkt möglich. Die acht Konfigurationen der virtuell implantierten Clipmodelle inklusive der MK-Modelle sind in Abb. 51 dargestellt.

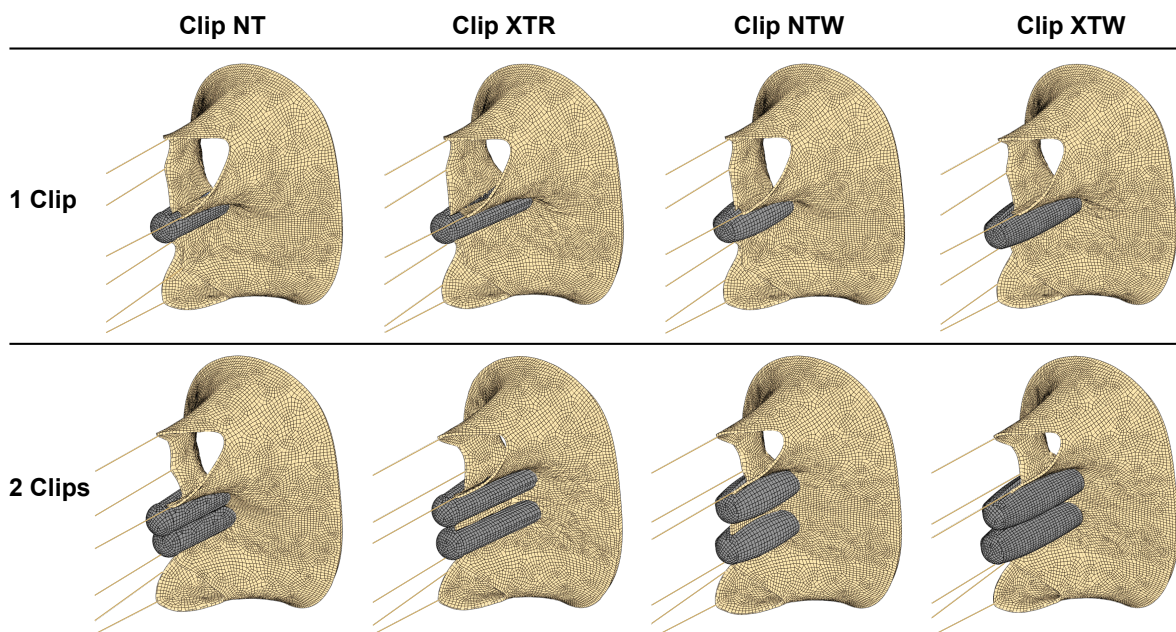


Abb. 51: Untersuchung des biomechanischen Einflusses variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien auf den Mitralklappenapparat mithilfe des entwickelten FSI-Simulationsmodell. Dargestellt sind jeweils die einzeln und paarweise in zentraler A2-P2 Position implantierten Clipimplantatdesigns (NT, XTR, NTW und XTW).

5.8 Randbedingungen des FSI-Simulationsmodells

Im Anschluss an die virtuelle Implantation der Clipimplantate werden zwei weitere Simulationsschritte durchgeführt. In Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen erfolgt im ersten Simulationsschritt die individuelle Vorspannung der Sehnenfäden. Konkret werden dabei die Einlaufpunkte der Sehnenfäden des anterioren MK-Segels (SF_{A1} , SF_{A2}) um 13 mm, der MK-Segelsegmente P1 und P3 (SF_{P1} , SF_{P3}) um 9 mm und des P2 Segmentes (SF_{P2a} , SF_{P2b})

um 5 mm in z -Richtung verschoben (vgl. Abb. 42 und Anhang A.3). Im zweiten Simulationsschritt wird das Simulationsmodell zunächst mittels einer diastolischen Vorwärtsflussphase initialisiert. Anschließend werden zwei bzw. drei vollständige Herzzyklen zur Analyse des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den MK-Apparat simuliert (siehe Abb. 52, und Kap. 5.10).

Die Fluidomain wird in radialer Richtung durch ein fest eingespanntes starres Rohr und in axialer Richtung durch zwei starre Platten mit einem Durchmesser von jeweils 38 mm begrenzt (vgl. Abb. 40). Zur Gewährleistung der Inkompressibilitätsannahme wurden die atriale und ventrikuläre Platte kinematisch miteinander gekoppelt. Der konstante Plattenabstand von 252 mm ist so gewählt worden, dass bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} und einer Herzfrequenz von 70 BPM ausreichend Fluidvolumen für drei vollständige Herzzyklen vorhanden ist. Um die numerische Stabilität des Simulationsmodells zu gewährleisten, ist eine Fluidreserve in der Größenordnung eines Schlagvolumens berücksichtigt worden.

Um die *in vitro* auftretenden Beanspruchungen im zweiten Simulationsschritt modellieren zu können, wird auf die ventrikuläre Platte ein *in vitro* ermittelter, transmitraler Differenzdruck $\Delta p(t)$ aufgebracht (vgl. Abb. 40 und Abb. 52). Gemessen wurde dieser mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten hydrodynamischen *in vitro* Prüfmethode nach der Implantation eines MitraClip™ NT in zentraler A2-P2 Position bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} und einer Herzfrequenz von 70 BPM (vgl. Kap. 4.7). Die resultierende, zeitabhängige, axiale Verschiebung beider Platten generiert einen charakteristischen transmitralen Volumenstrom.

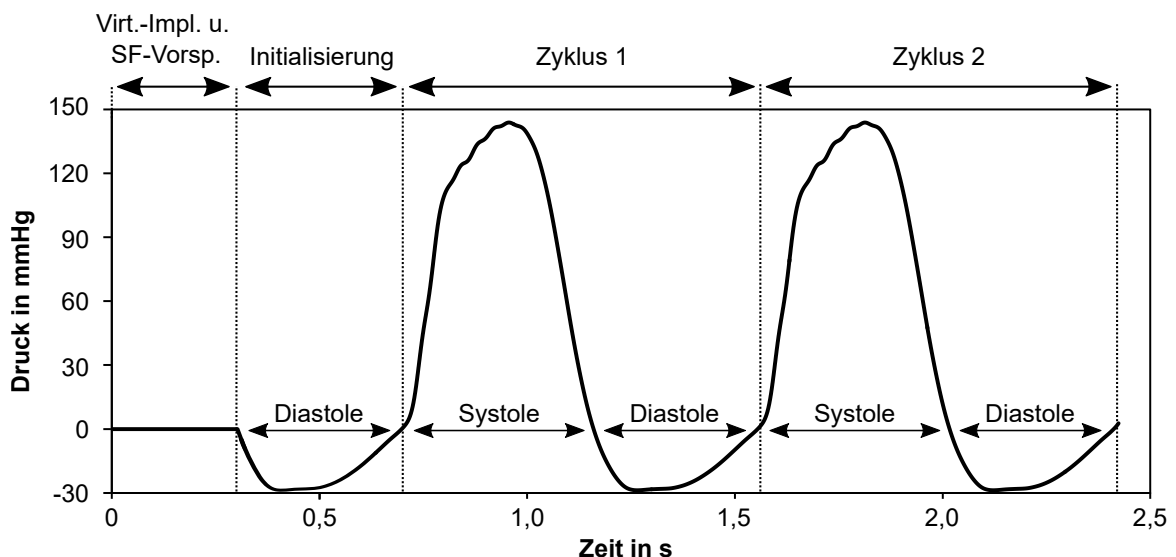


Abb. 52: Druckrandbedingung für den virtuellen Implantationsvorgang, die Vorspannung der Sehnenfäden (SF), eine Initialisierungsphase und zwei vollständige Herzzyklen.

Die Lagerung des *in vitro* MK-Modells innerhalb der Fluidomain erfolgt mithilfe eines Anulusadapters. Während dieser fest eingespannt ist, sind bei der Lagerung des MK-Modells

ausschließlich die Translationsfreiheitsgrade des MK-Anulus, nicht aber dessen Rotationsfreiheitsgrade, eingeschränkt (vgl. Abb. 40).

Die Clipimplantate werden als Mehrkörpersysteme modelliert, deren insgesamt fünf Komponenten durch rotatorische und translatorische Zwangsbedingungen miteinander verbunden sind (siehe Abb. 50). Die beiden Fixationselemente, die beiden Cliparme und die Abschlusskappe werden jeweils als Starrkörper mit isotroper Masseverteilung modelliert (siehe Tab. 29). Die Gesamtmasse der simulierten Clipimplantate entspricht jeweils den experimentell ermittelten Massen der kommerziellen Clipimplantate (vgl. Tab. 6 in Kap. 3.3.2). Die definierten Randbedingungen sind im Anhang A.3 zusammengefasst.

Tab. 29: Massen der modellierten Clipdesigns NT, XTR, NTW und XTW.

		Clip NT	Clip XTR	Clip NTW	Clip XTW
Cliparm	(2x)	0,1225 g	0,1385 g	0,1470 g	0,1810 g
Fixationselement	(2x)	0,0900 g	0,1000 g	0,0900 g	0,1000 g
Abschlusskappe	(1x)	0,1000 g	0,1000 g	0,1000 g	0,1000 g
Gesamtmasse		0,5250 g	0,5770 g	0,5740 g	0,6620 g

5.9 Kontaktbedingungen des FSI-Simulationsmodells

In dem entwickelten FSI-Simulationsmodell ist für alle mit der Fluidomain in Kontakt stehenden Oberflächen der Strukturdomain die Haftbedingung definiert worden. Für die Interaktion der Komponenten der Strukturdomain wurden zwei spezifische Kontaktbedingungen definiert. Die erste Kontaktbedingung dient der Modellierung der kraftschlüssigen Verbindung der Clipimplantate mit den MK-Segeln. Diese wird für alle Oberflächen an denen die MK-Segel in direktem Kontakt mit den Fixationselementen oder den Clipimplantaten stehen definiert. In tangentialer Richtung wird dieser Kontakt mit einem Reibungskoeffizienten von 0,995 und der sogenannten Penalty-Methode implementiert.

Diese Definition ermöglicht vernachlässigbar kleine Relativbewegungen des Clipimplantates bezüglich der MK-Segel in der Größenordnung von 20 µm. Gleichzeitig wird durch dieses Vorgehen der Rechenaufwand gegenüber der Definition eines unendlichen steifen Kontaktes zwischen den MK-Segeln und den Komponenten des Clipimplantates reduziert. In Normalenrichtung wird ebenfalls die Penalty-Methode definiert, welche eine minimale Durchdringung der in Kontakt stehenden Oberflächen ermöglicht.

Die Modellierung des Selbstkontaktes der MK-Segel erfolgt mithilfe einer zweiten Kontaktbedingung. Diese berücksichtigt in tangentialer Richtung einen empirisch gefundenen Reibkoeffizienten von 0,15 in Kombination mit der Penalty-Methode. Zur Modellierung des Durchdringungsverhaltens in Normalenrichtung wurde ebenfalls die Penalty-Methode definiert.

5.10 Validierung des FSI-Simulationsmodells mit *in vitro* Daten

Um die Approximationsgüte des entwickelten FSI-Simulationsmodells objektiv bewerten zu können, wurden die Simulationsergebnisse den in Kap. 4.6 vorgestellten *in vitro* Daten gegenübergestellt. Konkret wurden dabei die *in vitro* und *in silico* ermittelten Ergebnisse für die Untersuchung des MitraClip™ NT bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} und einer Herzfrequenz von 70 BPM miteinander verglichen. Um sowohl die strukturmechanische als auch die strömungsmechanische Domain adäquat charakterisieren zu können, sind die geometrische MK-Öffnungsfläche (GOA), inklusive der MK-Öffnungs- und Schließzeitpunkte, sowie die Regurgitationsfraktion (RF) als Validierungsparameter definiert worden.

Zur Ermittlung der GOA ist die in Abb. 28 dargestellte Auswerteroutine eingesetzt worden (vgl. Kap. 4.5). Die Bestimmung der Öffnungs- und Schließzeitpunkte erfolgte in Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen durch die Auswertung der Öffnungs-/Schließrate (k) unter Berücksichtigung des Schwellwertes $|k| = 1 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ (vgl. Kap. 4.7.1). Die Regurgitationsfraktion ist ebenfalls in Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen entsprechend Gl. 4.3 ermittelt worden (vgl. Kap. 4.5). Auf die Berücksichtigung des transmitralen Differenzdruckes als Validierungsparameter wurde verzichtet, weil der *in vitro* ermittelte Differenzdruck als Randbedingung des FSI-Simulationsmodells verwendet worden ist (vgl. Kap. 5.8). Eine Zusammenfassung der untersuchten Validierungsparameter unter Berücksichtigung der absoluten und relativen *in vitro*–*in silico* Abweichungen ist in Tab. 30 dargestellt.

Tab. 30: Vergleich der untersuchten Validierungsparameter für die *in vitro* und *in silico* Untersuchungen (vgl. Abb. 53); dargestellt sind zusätzlich die absoluten (E_{abs}) und relativen *in vitro*–*in silico* Abweichungen (E_{rel}).

	<i>in vitro</i>	<i>in silico</i>	E_{abs}	E_{rel}
GOA_{max}	0,9997 cm ²	0,9603 cm ²	0,0394 cm ²	–3,94 %
GOA_{min}	0,0084 cm ²	0,0087 cm ²	–0,0003 cm ²	3,57 %
\overline{GOA}_{Dia}	0,7515 cm ²	0,7739 cm ²	–0,0224 cm ²	–2,98 %
\overline{GOA}_{Sys}	0,0131 cm ²	0,0136 cm ²	–0,0005 cm ²	3,82 %
t_{offen}	510 ms	542 ms	32 ms	6,27 %
$D_{h,Dia}$	0,6861 cm	0,7108 cm	–0,0227 cm	–3,47 %
$D_{h,Sys}$	0,0949 cm	0,1001 cm	–0,0052 cm	6,47 %
RF	17,0 %	16,16 %	–0,84 %	–4,94 %

D_h : hydraulischer Durchmesser; $\overline{GOA}_{Dia/Sys}$: Mittelwert der diastolischen/systolischen geometrischen MK-Öffnungsfläche; $GOA_{max/min}$: maximale/minimale geometrische MK-Öffnungsfläche; RF : Regurgitationsfraktion; t_{offen} : Gesamtöffnungszeit

Vergleich der geometrischen MK-Öffnungsflächen

Im Rahmen der Validierungsuntersuchungen ist zunächst die Abhängigkeit der *in silico* ermittelten GOA von der Anzahl der Herzzyklen untersucht worden. Dabei wurde festgestellt,

dass die *GOA* als Funktion der Zeit bereits nach dem zweiten der drei untersuchten Herzzyklen konvergiert. Die maximale bzw. mittlere Abweichung der *GOA* zwischen dem zweiten und dem dritten Zyklus beträgt 1,24 % bzw. 0,58 %. Unter der Prämisse der Reduktion des Rechenaufwandes wurden in den FSI-Simulationen dementsprechend lediglich zwei statt drei Herzzyklen simuliert (vgl. Abb. 52). Für die FSI-Simulation des Clipdesigns NT bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} und einer Herzfrequenz von 70 BPM konnte die Berechnungszeit dadurch um 27 % auf ca. 32 h gesenkt werden.

Der Vergleich der *in vitro* und *in silico* ermittelten *GOA* ist in Abb. 53 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die Approximationsgüte während des MK-Öffnungsvorganges höher ist, als während des MK-Schließvorganges. Konkret beträgt die Abweichung der Öffnungs- bzw. Schließzeitpunkte im *in vitro* und *in silico* Modell 10 ms bzw. 22 ms. Bezogen auf die gesamte MK-Öffnungsdauer ergibt sich damit eine Abweichung von 32 ms bzw. 6,27 %.

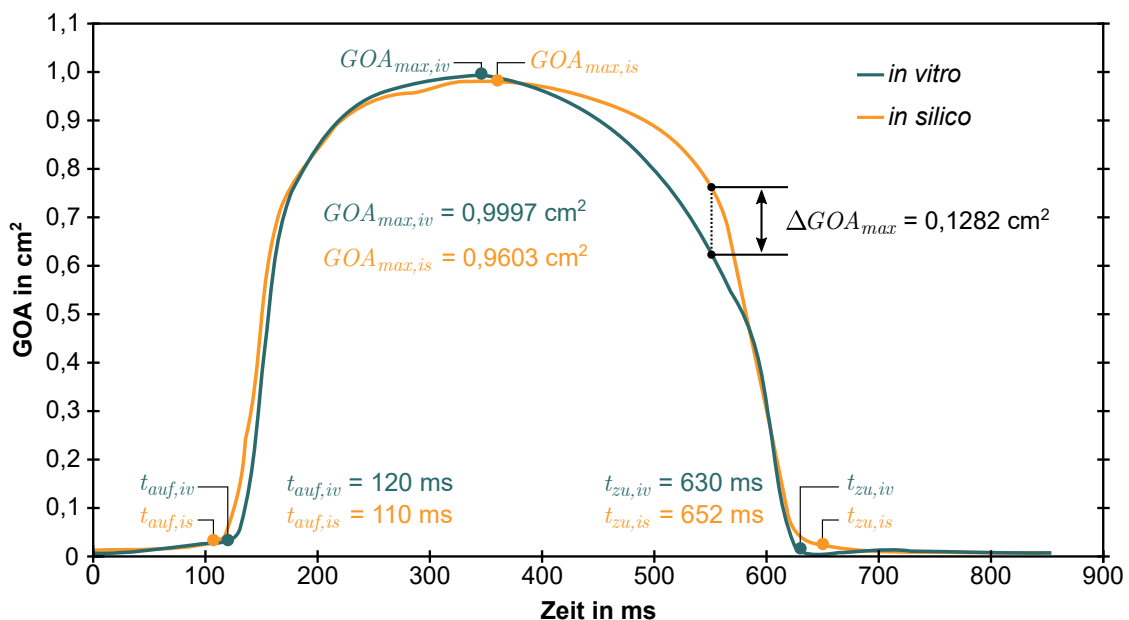


Abb. 53: *In vitro* und *in silico* ermittelte geometrische MK-Öffnungsflächen (*GOA*) in Abhängigkeit von der Zeit. Dargestellt sind die Öffnungs- und Schließzeitpunkte (t_{auf} , t_{zu}), die maximale *GOA* und die maximale Abweichung der *GOA* (ΔGOA_{max}); *in vitro* Daten sind mit dem Index *iv* und die *in silico* Daten mit dem Index *is* gekennzeichnet.

Die maximale Abweichung der *GOA* von $0,1282 \text{ cm}^2$ zwischen den *in vitro* und *in silico* Daten wird während des MK-Schließvorganges registriert. Die als wesentliche Kennzahl zur Charakterisierung der Cliptherapie identifizierte maximale *GOA* wird allerdings deutlich exakter approximiert; die Abweichungen zwischen den *in vitro* und *in silico* Daten beträgt $0,0394 \text{ cm}^2$ bzw. 3,94 %.

Zusätzlich zur *GOA* ist auch die Geometrie der MK-Öffnungsfläche untersucht worden. In Abb. 54 sind die Geometrien der MK-Öffnungsfläche aus den *in vitro* und *in silico* Untersuchungen exemplarisch zum Zeitpunkt des maximalen bzw. minimalen transmitralen Diffe-

renzdruckes dargestellt. In dieser Abbildung wird deutlich, dass sich in Analogie zu den *in vitro* Untersuchungen und bereits publizierten Studien auch in dem FSI-Simulationsmodell jeweils lateral und medial der Implantationsstelle charakteristische diastolische Öffnungsquerschnitte ausbilden (vgl. Kap. 4.7) [23, 27, 29, 77–79, 81–83, 219, 230, 253, 364–366].

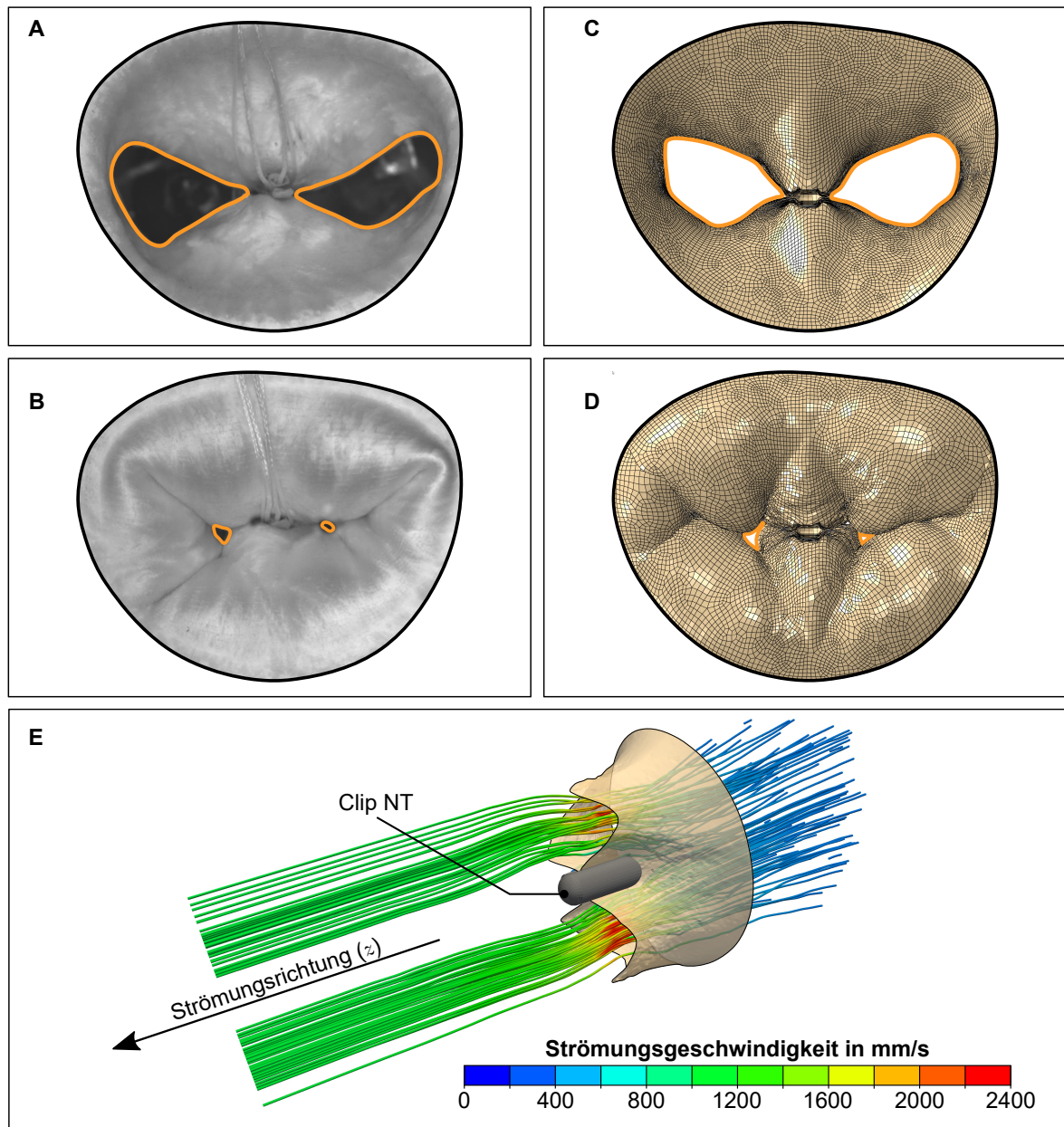


Abb. 54: Vergleich der MK-Öffnungsfläche (—) in den *in vitro* (A, B) und *in silico* Untersuchungen (C, D) während der Peak-Diastole (A, C) und der Peak-Systole (B, D), sowie eine Strömungsvisualisierung während der Peak-Diastole (E).

Zur objektiven Beurteilung des strömungsmechanischen Einflusses der Geometrien der MK-Öffnungsfläche ist der hydraulische Durchmesser D_h nach Gl. 5.39 ermittelt worden. Dieser Parameter erlaubt die Abschätzung des strömungsmechanisch relevanten Einflusses der

jeweiligen Öffnungsquerschnitte, z. B. auf den transmitralen Differenzdruck, in Abhängigkeit von der *GOA*, dem Umfang der MK-Öffnungsfläche U und der Zeit t .

$$D_h(t) = 4 \cdot \frac{GOA(t)}{U(t)} \quad (5.39)$$

Wie in Tab. 30 dargestellt, sind die Abweichungen der *in vitro* und *in silico* ermittelten hydraulischen Durchmesser im Vergleich zu den in der klinischen Praxis ermittelbaren Größenskalen sehr gering. Für die LV-Diastole beträgt diese Abweichung 0,0227 cm und während der LV-Systole 0,0052 cm. Aufgrund der geringen Abweichungen der ermittelten hydraulischen Durchmesser wird davon ausgegangen, dass geometrieinduzierte Abweichungen strömungsmechanischer Kennzahlen im FSI-Modell vernachlässigbar klein gegenüber implantatdesignspezifischen, strömungsmechanischen Einflüssen sind.

Vergleich der Regurgitationsfraktionen

Um die Approximationsgüte der strömungsmechanischen Domain quantifizieren zu können, ist die Regurgitationsfraktion als zweiter Validierungsparameter ausgewertet worden. Die als Mittelwert aus zehn Zyklen experimentell ermittelte Regurgitationsfraktion beträgt $(17,0 \pm 1,1) \%$. Mit einer Regurgitationsfraktion von 16,16 % wird der experimentell ermittelte Wert durch das FSI-Modell um 0,84 % unterschätzt. Da die Abweichungen zwischen den *in vitro* und *in silico* Daten innerhalb der mittleren Abweichung der experimentell ermittelten Regurgitationsfraktion liegt, wird die Approximationsgüte der strömungsmechanischen Domain als hinreichend genau akzeptiert.

5.11 Kennzahlen zur Bewertung von Implantationsstrategien und Clipimplantatdesigns mithilfe des entwickelten FSI-Simulationsmodells

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte FSI-Simulationsmodell ermöglicht die Charakterisierung biomechanischer Parameter, welche in *in vitro* Untersuchungen nicht oder nur mit erheblichem Aufwand messbar sind. Zusätzlich zu den in Kap. 4.5 definierten Kennzahlen zur experimentellen Bewertung von Implantationsstrategien und Clipimplantatdesigns sind mit dem FSI-Simulationsmodell u. a. folgende Kennzahlen ermittelt worden:

- maximale Hauptspannungen in den MK-Segeln als Funktion der Zeit;
- maximale logarithmische Dehnungen in den MK-Segeln als Funktion der Zeit;
- Koaptationsflächen der MK-Segel als Funktion der Zeit.

5.11.1 Spannungen und Dehnungen in den Mitralklappensegeln

Wie bereits gezeigt werden konnte, ist die funktionelle Integrität aller Komponenten des MK-Apparates von elementarer Bedeutung für die Funktionalität des linken Herzens (vgl. Kap. 2.3). In diesem Zusammenhang bietet die Wiederherstellung des physiologischen MK-Schlusses durch die Cliptherapie einen wesentlichen Vorteil gegenüber dem artifiziellen MK-Ersatz. In der Literatur wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Implantation von Clipimplantaten potenziell mit unphysiologisch hohen mechanischen Spannungen und Dehnungen im MK-Apparat assoziiert ist [77, 80]. Dies kann in der Folge u. a. zur pathologischen Veränderung der MK-Segelstruktur führen [387, 442].

Um den Einfluss variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien auf den MK-Apparat charakterisieren zu können, sind die maximalen Hauptspannungen und die maximalen logarithmischen Hauptdehnungen in den MK-Segeln ermittelt worden. Für eine exakte Lokalisierung der biomechanischen Veränderungen wurden das anteriore und das posteriore MK-Segel des FSI-Simulationsmodells in jeweils drei Segmente (A1-A3 bzw. P1-P3) eingeteilt. Wie in Abb. 55 dargestellt, entspricht diese Einteilung der in der klinischen Praxis etablierten Nomenklatur von Carpentier (vgl. Abb. 3 und Kap. 2.2.2) [103]. Um Beeinträchtigungen der berechneten Mittelwerte durch unphysikalische Extremwerte ausschließen zu können, wurden in Analogie zu den Arbeiten von Auricchio et al. und Caballero et al. das 99. Perzentil der Spannungen und Dehnungen ausgewertet [35, 83].

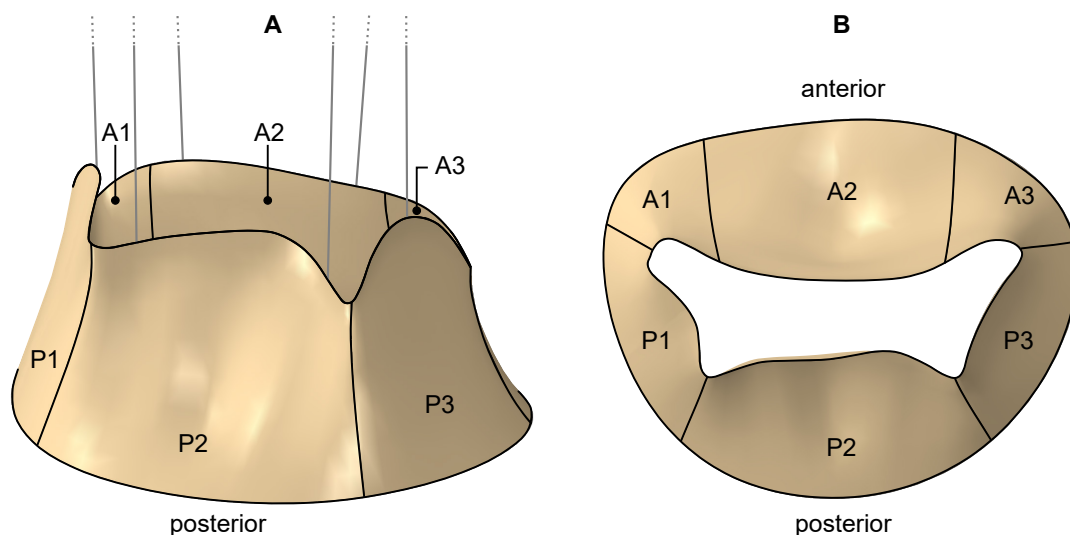


Abb. 55: Segmentierung des anterioren (A1-A3) und posterioren (P1-P3) MK-Segels; dargestellt ist eine Überblicksansicht (A) und eine ventrikuläre Draufsicht (B).

5.11.2 Koaptationsfläche der Mitralklappensegel

Wie in Kap. 3.3.1 dargestellt worden ist, beruht das Funktionsprinzip der Cliptherapie auf der Wiederherstellung der Koaptationsfähigkeit der MK-Segel [293]. Die Koaptationsfläche

(KA) ist dementsprechend ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung des Implantationserfolges. Das entwickelte FSI-Simulationsmodell bietet die Möglichkeit die Koaptationsflächen in Abhängigkeit von der Zeit auszuwerten und unter Berücksichtigung physiologischer Parameter, dem Implantatdesign und den Implantationsstrategien zu vergleichen.

Als Koaptationsfläche werden die Regionen der atrialen MK-Segelseite definiert, die entweder unmittelbar miteinander oder mit den Komponenten der Clipimplantate in Kontakt stehen. Um den hochdynamischen MK-Öffnungs- und Schließvorgang adäquat abbilden zu können, hat sich ein Auswertzeitinkrement von 2 ms als praktikabel erwiesen.

5.12 Ergebnisse der *in silico* Untersuchungen von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien

5.12.1 Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die Koaptationsflächen

Die Untersuchung der Koaptationsflächen erfolgt mit dem Ziel Designparameter bzw. Implantationsstrategien zu identifizieren, welche während der diastolischen MK-Öffnung möglichst geringe und während des systolischen MK-Schlusses möglichst große Koaptationsflächen aufweisen. Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Implantatdesigns bzw. der Implantationsstrategien sind in Abb. 56 für den zweiten der beiden simulierten Herzzyklen dargestellt. In Analogie zu bereits veröffentlichten Arbeiten wird dabei deutlich, dass die Koaptationsflächen für alle untersuchten Implantatkombinationen im Vergleich zur untherapierten, insuffizienten MK-Konfiguration während des gesamten Herzzyklus größer sind als im untherapierten Zustand [77, 293, 443].

Beurteilung der Koaptationsflächen während der MK-Öffnung

Während der diastolischen MK-Öffnung beträgt die durchschnittliche Koaptationsfläche für die untherapierte MK-Konfiguration $0,41 \text{ cm}^2$. Diese wird durch die virtuelle Implantation einzelner Clipimplantate auf mindestens $2,21 \text{ cm}^2$ (Clip NT) und maximal $2,59 \text{ cm}^2$ (Clip XTW) erhöht. Die Auswertung der in Abb. 57 A dargestellten Daten zeigt, dass die Implantatbreite einen größeren Einfluss auf die diastolische Zunahme der Koaptationsflächen hat als die Implantatlänge.

Diese Beobachtungen bestätigen sich auch bei der virtuellen Implantation von jeweils zwei Clipimplantaten. Die implantatassoziierte Zunahme der durchschnittlichen diastolischen Koaptationsfläche fällt hier mit einer minimalen Koaptationsfläche von $2,51 \text{ cm}^2$ (Clip NT) und einer maximalen Koaptationsfläche von $3,10 \text{ cm}^2$ (Clip XTW) noch ausgeprägter aus, als bei der Implantation einzelner Clips. Im Gegensatz zur Einzelimplantation der Clipimplantate werden für den schmaleren, aber längeren Clip XTR und den breiteren, aber kurzen Clip

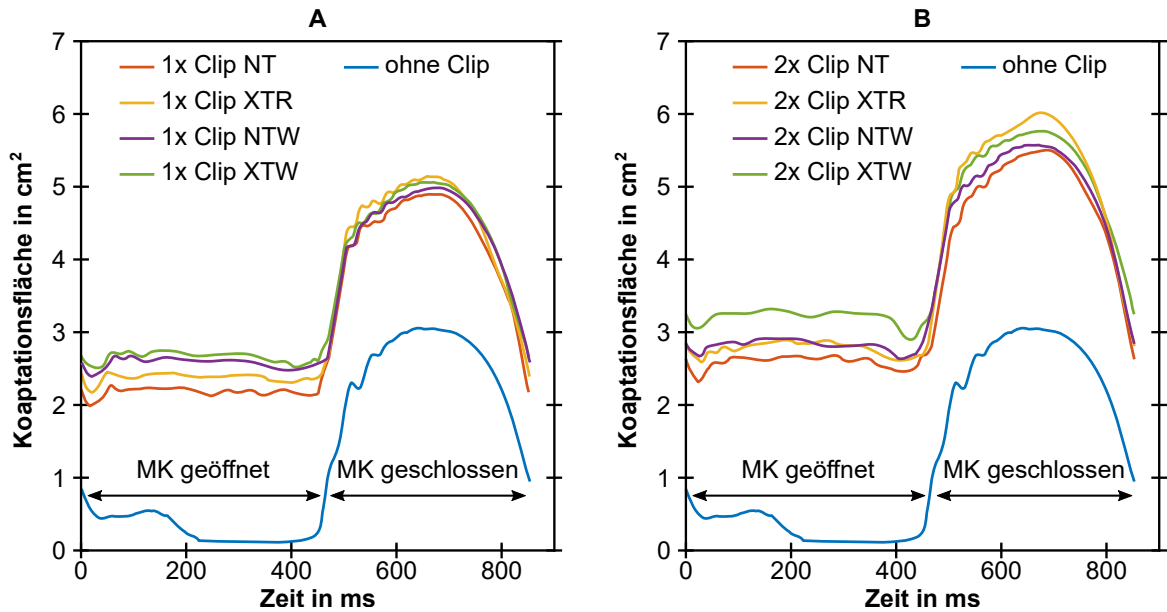


Abb. 56: Koaptationsflächen der MK-Segel nach der virtuellen Implantation von einem (A) bzw. zwei Clipimplantaten (B) für einen Herzzyklus.

NTW mit 2,74 cm² und 2,76 cm² in erster Näherung gleiche Koaptationsflächen ermittelt. Besonders markant ist die im Vergleich zu den übrigen Implantatdesigns bzw. Implantationsstrategien große diastolische Koaptationsfläche nach der Implantation der breitesten und längsten Clips vom Typ XTW. Darüber hinaus zeigt die Analyse der Daten, dass die Implantation eines zweiten Clips zu einer Steigerung der diastolischen Koaptationsfläche um 14 % (Clip NT), 7 % (Clip NTW), 19 % (Clip XTR) bzw. 20 % (Clip XTW) gegenüber der Implantation eines einzelnen Clipimplantates führt (vgl. Abb. 57 A).

Beurteilung der Koaptationsflächen während des MK-Schlusses

Bei der untherapierten MK-Konfiguration kommt es trotz des Prolaps des P2-Segels während des systolischen MK-Schlusses zur Vergrößerung der Koaptationsfläche im Vergleich zur LV-Diastole (vgl. Abb. 30). Für diese Konfiguration beträgt die maximale systolische Koaptationsfläche 3,05 cm². In Folge der virtuellen Implantation einzelner Clipimplantate ist eine relative Zunahme der maximalen Koaptationsflächen von 59 % (Clip NT) bis 68 % (Clip XTR) gegenüber der untherapierten MK-Konfiguration ermittelt worden. Die implantatspezifischen Unterschiede der Koaptationsflächen fallen allerdings geringer aus als während der MK-Öffnung. Die maximalen systolischen Koaptationsflächen für die einzelnen Clipimplantatdesigns sind Abb. 57 B dargestellt.

In Analogie zu den diastolischen Koaptationsflächen wurde für die Implantation des schmalsten und kürzesten Clipdesigns (Clip NT) die geringste maximale Koaptationsfläche berechnet (4,86 cm²). Die größte maximale Koaptationsfläche (5,11 cm²) und damit das beste Ergebnis bei den einzeln implantierten Clipdesigns erzielte das schmalste und längste Clipim-

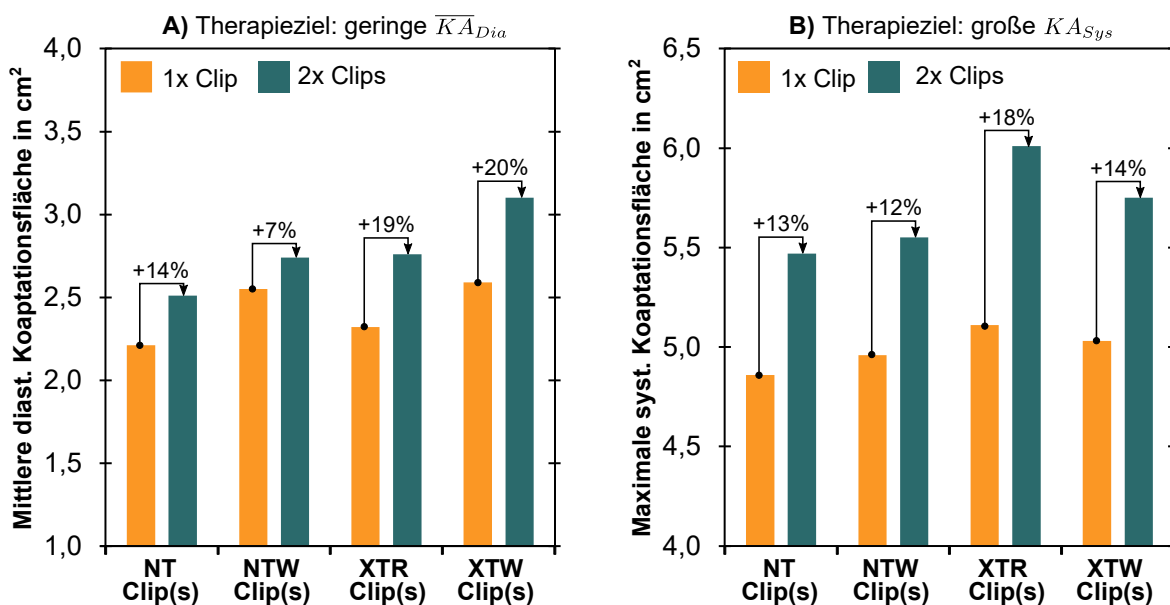


Abb. 57: Beurteilung implantatassoziiertter Veränderungen des Koaptationsverhaltens des MK-Apparates auf Grundlage der (A) mittleren diastolischen ($\overline{KA_{Dia}}$) und (B) der maximalen systolischen Koaptationsflächen (KA_{Sys}); dargestellt sind die Ergebnisse für die untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien.

plantat (Clip XTR). Die ermittelten Koaptationsflächen zeigen eine gute Übereinstimmung mit klinischen Daten zur MK-Reparatur, welche von Guo et al. veröffentlicht worden sind; in deren Arbeit wurde eine Zunahme der Koaptationsfläche von $(1,59 \pm 0,64) \text{ cm}^2$ im präprozeduralem Zustand auf $(3,71 \pm 1,43) \text{ cm}^2$ im postprozeduralen Zustand gemessen [443].

Die Implantation von jeweils zwei Clipimplantaten führt für alle untersuchten Implantationsstrategien zu einer deutlichen Vergrößerung der Koaptationsfläche. Den größten Einfluss auf die Zunahme der Koaptationsfläche konnte für die schmalsten und längsten Implantatdesigns (Clip XTR) ermittelt werden. Wie in Abb. 57 B dargestellt, erzielen diese mit einer Koaptationsfläche von $6,01 \text{ cm}^2$ die größten Werte innerhalb der Benchmark-Untersuchung.

5.12.2 Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die maximale geometrische MK-Öffnungsfläche

Das Ziel der Untersuchung der maximalen *GOA* besteht darin, Clipdesignparameter und Implantationsstrategien zu identifizieren, welche die MK-Insuffizienz effektiv therapieren und gleichzeitig den diastolischen Vorwärtsfluss nicht beeinträchtigen. Wie in Kap. 4.7.2 dargestellt, sind in diesem Zusammenhang Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien zu bevorzugen, welche in der Phase der diastolischen MK-Öffnung große MK-Öffnungsquerschnittsflächen ermöglichen. Zur Beurteilung der Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategien sind in Abb. 58 sowohl die *in silico* als auch *in vitro* ermittelten maximalen *GOA* der untersuchten Clipimplantate bzw. Implantationsstrategien dargestellt.

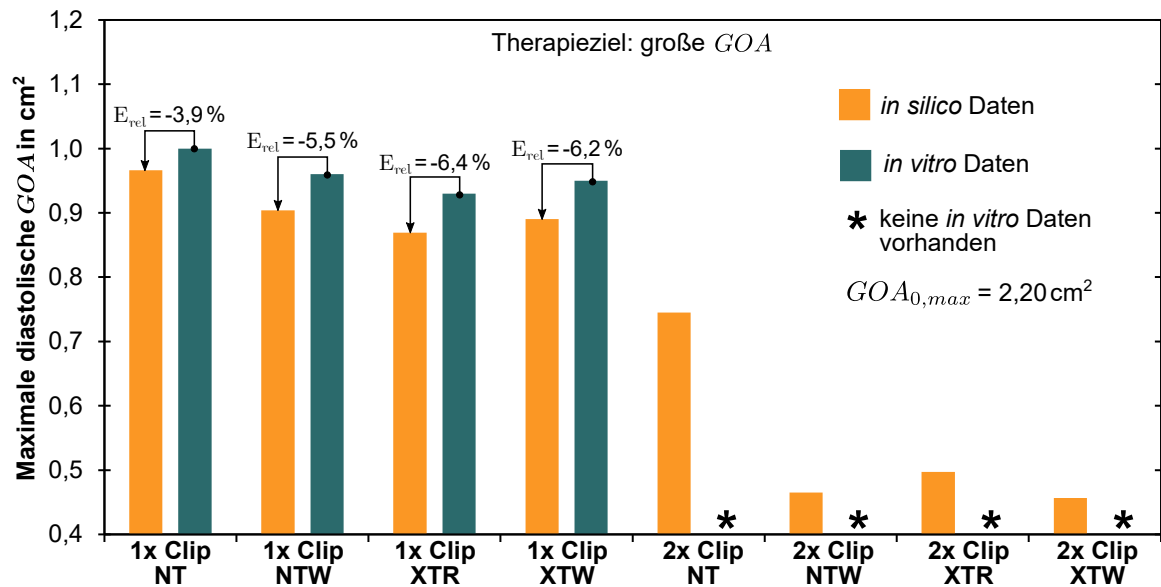


Abb. 58: Beurteilung des implantatassoziierten Öffnungsverhaltens des MK-Apparates anhand der maximalen, diastolischen geometrischen MK-Öffnungsfläche (GOA); dargestellt sind die Ergebnisse für die untersuchten Clipimplantatdesigns bzw. Implantationsstrategien sowie die GOA der untherapierten Konfiguration ($GOA_{0,max}$).

Der Vergleich der *in silico* und *in vitro* Daten zeigt, dass die maximale diastolische GOA im FSI-Modell systematisch unterschätzt wird. Die geringste Abweichung zwischen der *in silico* und *in vitro* ermittelten maximalen GOA wird für das Clipdesign NT ermittelt. Dies erscheint plausibel, da in allen FSI-Simulationen der für die Implantation des MitraClip™ NT gemessene transmitrale Differenzdruck als Randbedingung definiert worden ist (vgl. Abb. 52). In Analogie zu veröffentlichten *in vivo* und *in silico* Studien führt die Implantation einzelner Clipimplantate zur Reduktion der GOA um 56–60 % [287, 444]. In den Arbeiten von Altiok et al, Biaggi et al. und Noack et al. sind nach der Implantation eines Clipimplantates jeweils GOA -Reduktionen von 53 %, 56 % bzw. 65 % gemessen worden [287, 444, 445]. Trotz *in vitro-in silico* Abweichungen von bis zu 6,4 % wird die in Tab. 32 dargestellte Graduierung der Clipdesigns hinsichtlich der *in vitro* gemessenen GOA auch in den *in silico* Untersuchungen bestätigt. Aus diesem Grund wird bezüglich einer detaillierten Auswertung der GOA für die Einzelimplantation der Clipimplantate auf Kap. 4.7.1 verwiesen.

Die paarweise Clipimplantation führt in Analogie zu bereits veröffentlichten Studien zur zusätzlichen Reduktion der maximalen GOA gegenüber den Einzelimplantationen [83]. Mit einer maximalen GOA von $0,74 \text{ cm}^2$ wird bei der Implantation der schmalsten und kürzesten Clips (Clip NT) hinsichtlich der maximalen GOA das beste Resultat der untersuchten Implantationsstrategien erzielt (vgl. Abb. 58). Im Vergleich zum untherapierten MK-Apparat entspricht dies einer Reduktion der maximalen GOA um 66 % (vgl. Kap. 4.6.1). Diese Reduktion bestätigt die Größenordnung der Ergebnisse von Caballero et al., die nach der

paarweisen Clipimplantation in einem patientenspezifischen Simulationsmodell eine Reduktion der maximalen *GOA* von 71 % ermittelt haben [83].

5.12.3 Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf die Regurgitationsfraktion

Bei der Untersuchung des Einflusses der Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien auf die Regurgitationsfraktion stehen neben den *in silico* ermittelten Daten auch die in Kap. 4.7.4 vorgestellten *in vitro* Daten zur Verfügung. Die Regurgitationsfraktionen für alle untersuchten Implantatdesigns und Implantationsstrategien sind in Abb. 59 dargestellt. Die Analyse der Daten zeigt in Übereinstimmung mit bereits publizierten Arbeiten, dass die virtuelle Clipimplantation zu einer deutlichen Reduktion der Regurgitationsfraktion führt [28, 30, 35, 82, 287, 296] (vgl. Kap. 4.6.1 und Kap. 4.7.4). Unter Berücksichtigung der in den FSI-Simulationen gewählten physiologischen Randbedingungen wird die initial hochgradige MK-Insuffizienz mit einer Regurgitationsfraktion von 65,5% (Grad 4+) für alle untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien auf eine leichtgradige MK-Insuffizienz (Grad 1+) reduziert (vgl. Abb. 59 und Tab. 5).

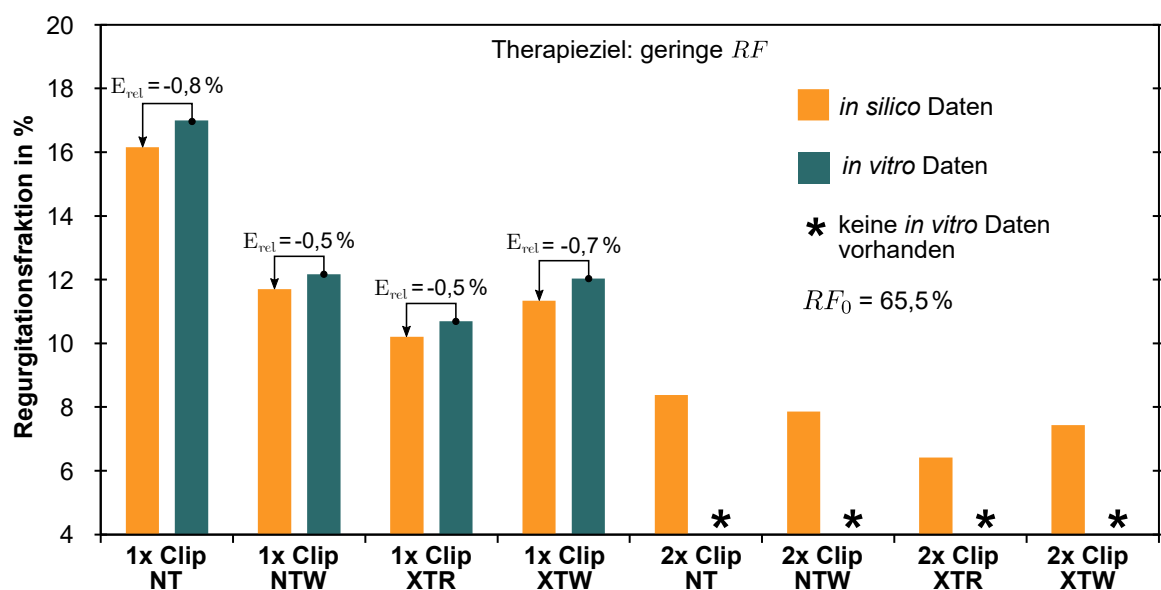


Abb. 59: Beurteilung der implantatassoziierten Insuffizienzcharakteristik auf Grundlage der ermittelten Regurgitationsfraktionen (*RF*); dargestellt sind die Ergebnisse für die untersuchten Clipimplantatdesigns bzw. Implantationsstrategien, sowie die initiale Regurgitationsfraktion der untherapierten Konfiguration (RF_0).

Wie zuvor bereits in Kap. 5.10 dargelegt, wird die Regurgitationsfraktion im *in silico* Modell systematisch unterschätzt. Mit einer durchschnittlichen absoluten Abweichung der Regurgitationsfraktion von $(0,62 \pm 0,18) \%$ zwischen den *in vitro* und *in silico* Daten ist diese Abweichung allerdings klein gegenüber den implantatspezifischen Unterschieden. Da die *in silico* Daten die gleiche Tendenz bezüglich des Einflusses des Clipimplantatdesigns wie die

in Kap. 4.7.4 vorgestellten *in vitro* Ergebnisse liefern, wird im nachfolgenden Abschnitt im Wesentlichen der Einfluss der paarweisen Clipimplantation betrachtet.

Die Implantation eines zweiten Clipimplantates führt bei allen untersuchten Implantatkombinationen zur zusätzlichen Reduktion der Regurgitationsfraktion gegenüber der Einzelimplantation (vgl. Abb. 59). Während für die Clipdesigns NTW, XTR und XTW die Implantation von zwei Clips in einer Reduktion der Regurgitationsfraktion um jeweils ca. 4 % resultiert, sinkt diese für das kürzeste und schmalste Implantat (Clip NT) um 8 %. Die implantatspezifischen Unterschiede sind damit geringer als bei der Einzelimplantation der Clips. Insgesamt erzielt das schmalste und längste Clipimplantatdesign, der Clip XTR, sowohl bei der Einzelimplantation als auch bei der Zweifachimplantation mit einer Regurgitationsfraktion von 10,2 % bzw. 6,4 % die besten Ergebnisse (vgl. Abb. 59).

5.12.4 Einfluss des Clipimplantatdesigns und der Implantationsstrategie auf mechanische Spannungen und Dehnungen

Zur Charakterisierung des implantatassoziierten Einflusses auf die Biomechanik der MK-Segel sind die maximalen logarithmischen Hauptdehnungen und maximalen Hauptspannungen ausgewertet worden. In den nachfolgenden Abschnitten werden zunächst die Ergebnisse für die Einzelimplantation der Clipimplantate und anschließend die Ergebnisse für variierende Implantationsstrategien vorgestellt.

Einfluss des Clipimplantatdesigns

Die Mittelwerte der maximalen logarithmischen Hauptdehnungen und der maximalen Hauptspannungen sind sowohl für das anteriore und posteriore als auch für die Peak-Diastole und Peak-Systole in Abb. 60 dargestellt. Die ermittelten Kennzahlen für die einzelnen Segmente der MK-Segel (A1-A3 und P1-P3) sind zusätzlich in Anhang A.4 dargestellt.

In Analogie zu den Arbeiten von Zhang et al, Kong et al. und Caballero et al. führt die Implantation der Clipimplantate insgesamt zu einer Erhöhung der durchschnittlichen Spannungen und Dehnungen im anterioren und posterioren MK-Segel (vgl. Abb. 60) [77, 80, 83]. Darüber hinaus werden sowohl während der LV-Diastole als auch während der LV-Systole im anterioren MK-Segel höhere durchschnittliche Spannungen und Dehnungen ermittelt als im posterioren MK-Segel. Die Implantation der Clipimplantate führt insbesondere während der LV-Diastole zu einer Steigerung der Spannungen und Dehnungen in den zentralen MK-Segelsegmenten (A2 und P2) (vgl. Anhang A.4). Die relative Zunahme der Dehnungen gegenüber der untherapierten Konfiguration ist im posterioren MK-Segel mit 101 % (Clip NT), 105 % (Clip XTR), 104 % (Clip NTW) und 109 % (Clip XTW) allerdings deutlich ausgeprägter als im anterioren MK-Segel mit 50 % (Clip NT), 49 % (Clip XTR), 50 % (Clip NTW) und 53 % (Clip XTW).

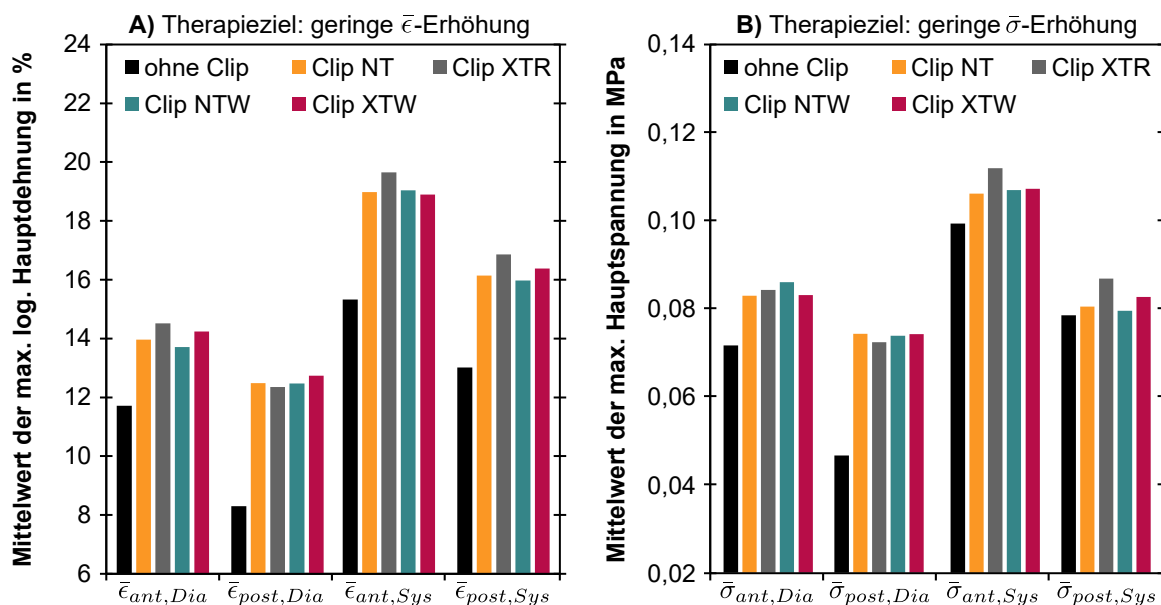


Abb. 60: Beurteilung der implantatdesignspezifischen, biomechanischen Veränderungen in den MK-Segeln anhand der Mittelwerte der maximalen logarithmischen Hauptdehnungen $\bar{\epsilon}$ (A) und maximalen Hauptspannungen $\bar{\sigma}$ (B); dargestellt sind die Ergebnisse jeweils für das anteriore und posteriore MK-Segel (ant, post) sowie für die Peak-Diastole und Peak-Systole (Dia, Sys).

Wie in Abb. 61 dargestellt, treten implantatassoziierte, lokale Dehnungsspitzen während der LV-Diastole insbesondere am distalen Ende der Clipimplantate auf. Vor allem bei den Clips mit langen Cliparmen (Clip XTR und XTW) führt dies zu ausgeprägten Spannungs- und Dehnungskonzentrationen im zentralen Segment des posterioren MK-Segels (P2). Im Unterschied zur LV-Diastole treten während der LV-Systole auch in implantatfernen MK-Segelsegmenten lokale Spannungs- und Dehnungskonzentrationen auf. Diese sind insbesondere bei den Clipimplantaten mit längeren Cliparmen (Clip XTR und XTW) in den implantatfernen MK-Segelsegmenten A1 und A3 sichtbar (vgl. Abb. 61). Dort steigen die maximalen Dehnungen auf bis zu 60 %. Diese unphysiologisch großen Dehnungen sind eine mögliche Ursache für *in vivo* beobachtete Remodelling-Prozesse, welche z. B. zur pathologischen Segelverdickung und potenziell zur Notwendigkeit einer Reintervention führen [83, 387, 442].

Während des systolischen MK-Schlusses sind die Spannungen und Dehnungen, in Übereinstimmung mit der Literatur, in beiden MK-Segeln größer als während der LV-Diastole [80]. Im Gegensatz zur LV-Diastole führt die Clipimplantation während der LV-Systole nicht nur zu einer Steigerung der Spannungen und Dehnungen in den zentralen MK-Segelsegmenten, sondern in allen MK-Segelsegmenten (vgl. Abb. 61). Die während der LV-Diastole ermittelten durchschnittlichen maximalen Hauptspannungen im anterioren und posterioren MK-Segel betragen 0,11 MPa und 0,08 MPa. Diese Werte zeigen ein hohes Maß an Übereinstimmung mit den von Caballero et al. publizierten durchschnittlichen, systolischen Spannungen von 0,13 MPa und 0,09 MPa für das anteriore bzw. posteriore MK-Segel [83].

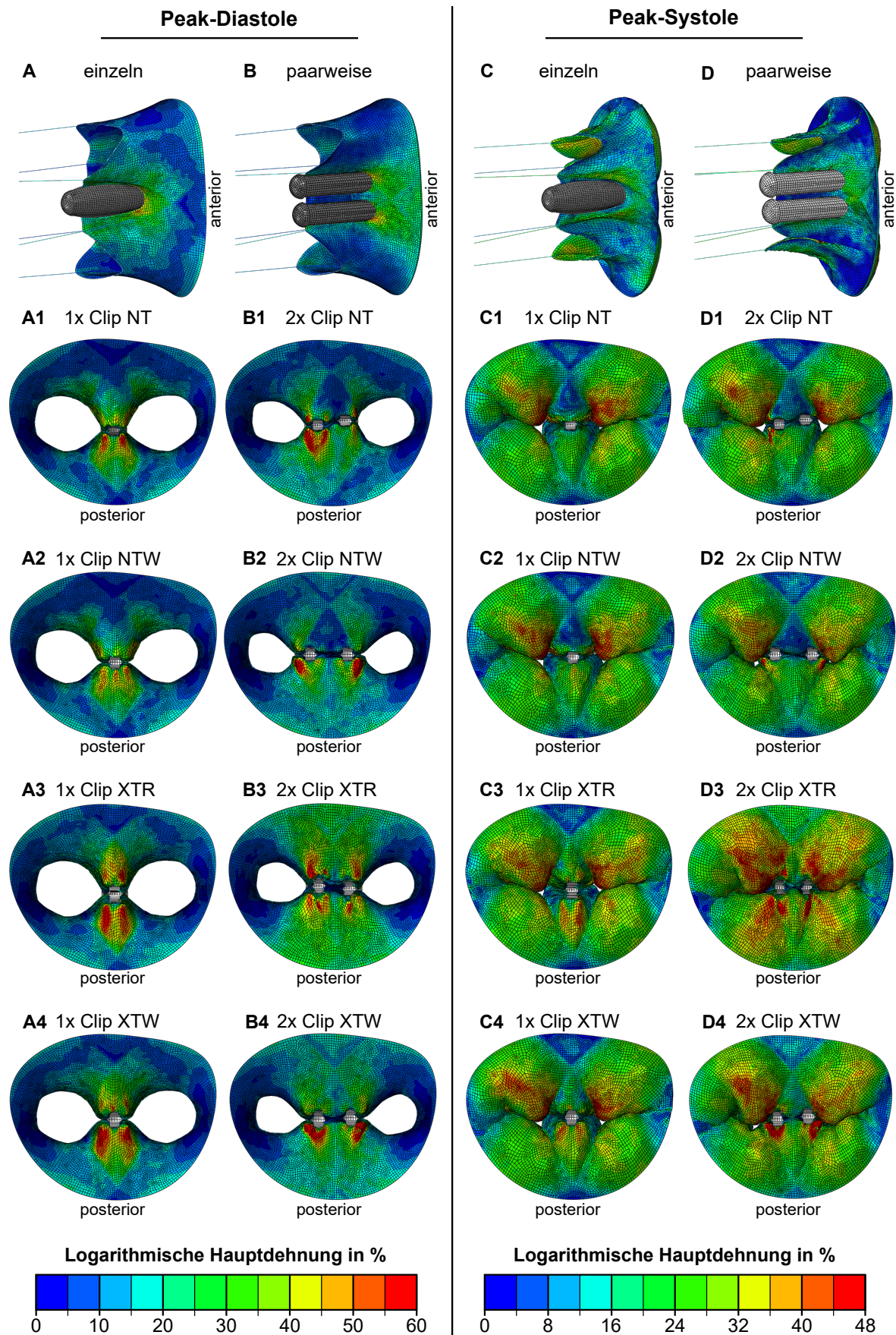


Abb. 61: Logarithmische Hauptdehnungen während der Peak-Diastole (A, B) und der Peak-Systole (C, D) für die einzeln und paarweise implantierten Clipimplantatdesigns NT, NTW, XTR und XTW; dargestellt sind jeweils exemplarische Überblicksansichten (A–D) und atriale Draufsichten der MK-Segel (1–4).

Einfluss der Implantationsstrategien

Die Mittelwerte der maximalen logarithmischen Hauptdehnungen und der maximalen Hauptspannungen sind sowohl für das anteriore und posteriore MK-Segel als auch für die Peak-Diastole und Peak-Systole in Abb. 62 dargestellt. Die ermittelten Kennzahlen für die einzelnen Segmente der MK-Segel sind in Anhang A.5 dargestellt.

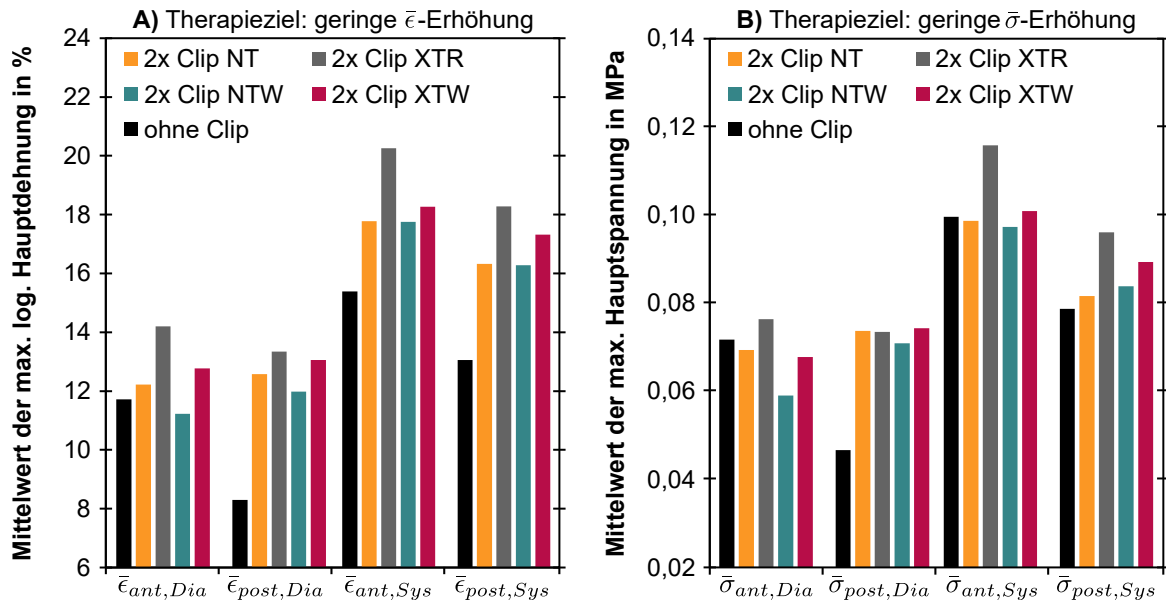


Abb. 62: Beurteilung der implantationstrategiespezifischen, biomechanischen Veränderungen in den MK-Segeln anhand der Mittelwerte der maximalen logarithmischen Hauptdehnungen $\bar{\epsilon}$ (A) und maximalen Hauptspannungen $\bar{\sigma}$ (B); dargestellt sind die Ergebnisse jeweils für das anteriore und posteriore MK-Segel (ant, post) sowie für die Peak-Diastole und Peak-Systole (Dia, Sys).

Durch die Implantation eines zweiten Clipimplantates kommt es unter Berücksichtigung des gesamten Herzzyklus zu einer durchschnittlichen, relativen Verringerung der Dehnung um 2 % und der Spannung um 5 %. Als Ursache für diese Spannungs- und Dehnungsreduktionen wird die vergrößerte Koaptationsfläche der MK-Segel vermutet.

Im Gegensatz zur Einzelimplantation führt die paarweise Clipimplantation während der LV-Diastole nicht für alle Clipimplantatdesigns zur Steigerung des Mittelwertes der maximalen Hauptspannungen und logarithmischen Dehnungen. Auffällig ist hier einerseits die deutliche, relative Steigerung der implantatassoziierten Dehnung für die Clips XTR um 21 % und andererseits die relative Reduktion der Dehnung um 4 % für die Clips NTW (vgl. Abb. 62 A).

Die Analyse der einzelnen anterioren MK-Segelsegmente zeigt, dass sowohl die Dehnung als auch die Spannung im zentralen anterioren MK-Segelsegment (A2) in Folge der Clipimplantation zunimmt (vgl. Anhang A.5). Im posterioren MK-Segel führt die Clipimplantation während der LV-Diastole zur relativen Steigerung der Dehnung um 52 % (Clip NT), 61 % (Clip XTR), 45 % (Clip NTW) und 58 % (Clip XTW). Die größte relative Zunahme der Deh-

nung wurde für alle Implantationsstrategien im zentralen Segment des posterioren MK-Segels (P2) ermittelt.

In Analogie zu den Ergebnissen für die Einzelimplantation und bereits veröffentlichten Studien sind sowohl die Spannungen als auch die Dehnungen während der LV-Systole größer als während der LV-Diastole [80]. Bezüglich der Zunahme der Spannung können die bereits für die Einzelimplantation gewonnenen Erkenntnisse bestätigt werden: die kürzeren Clipimplantate (Clip NT und NTW) sind mit annähernd gleich großen Spannungen und Dehnungen assoziiert (vgl. Abb. 62) und das längste und schmalste Clipimplantat (Clip XTR) führt insgesamt zu den größten Dehnungen in den MK-Segeln.

Die in Abb. 61 dargestellten Konturdarstellungen der logarithmischen Hauptdehnungen zeigt, dass die Dehnungskonzentrationen während der LV-Diastole insbesondere lateral und medial in unmittelbarer Nähe der Clipimplantate lokalisiert sind. Insbesondere für die längeren Clipimplantate ist die Erhöhung der Dehnungen nicht auf die unmittelbare Nähe der Clipimplantate begrenzt, sondern betrifft die gesamte A2-P2 Region. Während des systolischen MK-Schlusses sind die lokalen Dehnungskonzentrationen in unmittelbarer Nähe der Clipimplantate weniger stark ausgeprägt. Stattdessen führt die Implantation der kürzeren Clipimplantate (Clip NT, NTW) in der von den Sehnenfäden durchzogenen, zentralen Region des anterioren MK-Segels zu vergleichsweise geringen Dehnungen.

5.13 Limitationen des entwickelten FSI-Simulationsmodells

Das primäre Ziel des entwickelten FSI-Simulationsmodells bestand in der numerischen Approximation der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten hydrodynamischen *in vitro* Prüfmethode. Trotz der hohen Approximationsgüte des FSI-Modells für die untersuchten Kennzahlen, existieren zwei wesentliche Limitationen, welche bei der Interpretation der *in silico* Daten im Vergleich zu den *in vitro* Daten berücksichtigt werden müssen (vgl. Kap. 5.10).

Die erste Limitation betrifft Vereinfachungen bzgl. des Materialmodells der MK-Segel. Da zur Charakterisierung des Materialverhaltens ausschließlich uniaxiale Zugversuchsdaten zur Verfügung standen, wurde auf ein hyperelastisches Materialmodell zurückgegriffen, welches die während eines Herzzyklus auftretenden mehrachsigen Beanspruchsmodi auf Grundlage uniaxialer Zugversuchsdaten extrapoliert (vgl. Kap. 5.6.2).

Die zweite Limitation betrifft die Validierung der *in silico* ermittelten mechanischen Spannungen und Dehnungen. Da keine eigenen experimentellen Untersuchungen für diese biomechanischen Kennzahlen vorlagen, konnten diese ausschließlich durch den Vergleich mit publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen bewertet werden (vgl. Kap. 5.12.4).

Bei dem Vergleich der *in silico* Daten mit den *in vivo* Daten müssen neben den simulationsbedingten Limitationen folgende Vereinfachungen des *in vitro* Prüfstandes gegenüber dem humanen Herz-Kreislauf-System berücksichtigt werden:

- Vernachlässigung der Kontraktilität des MK-Anulus;
- Abstraktion des linken Ventrikels und des linken Atriums durch ein starres Rohr;
- Verwendung identischer Druckrandbedingungen für alle untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien;
- Verwendung von 0,9%-iger NaCl-Lösung mit newtonschen Eigenschaften statt humanen Blutes mit nicht-newtonschen Eigenschaften;
- Verwendung eines isotropen, hyperelastischen Materialgesetzes für die MK-Segel des artifiziellen MK-Modells statt eines anisotropen, hyperelastischen Materialgesetzes für humane MK-Segel.

5.14 Fazit zum entwickelten FSI-Simulationsmodell

Der Einsatz von FSI-Simulationsmodellen zur Untersuchung minimalinvasiver MK-Reparaturverfahren ist erst seit wenigen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Wesentliche Pionierarbeit auf diesem Gebiet haben Lau et al., Toma et al. und Caballero et al. geleistet [81, 83, 410]. Der Fokus bisheriger Arbeiten lag auf der Untersuchung grundlegender Veränderungen der Biomechanik des MK-Apparates in Folge des Einsatzes geometrisch stark abstrahierter Clipimplantate. Der Einfluss variierender Clipimplantatdesigns auf den Erfolg der Cliptherapie wurde bislang allerdings nicht berücksichtigt.

Um diese Limitation zu adressieren, ist im Rahmen dieser Arbeit ein FSI-Simulationsmodell entwickelt worden, welches die Untersuchung der Cliptherapie unter Berücksichtigung geometrisch komplexer, dreidimensionaler Clipimplantate mit variierenden Clipimplantatbreiten und -längen ermöglicht. Als Basis für das *in silico* Simulationsmodell dient die in Kap. 4 vorgestellte *in vitro* Prüfmethode inklusive eines hochgradig insuffizienten MK-Modells.

Die bidirektionale Interaktion des strömenden Fluids mit den Clipimplantaten und dem MK-Apparat wurde durch die funktionelle Verknüpfung der gitterfreien *Smoothed Particle Hydrodynamics* Methode mit der gitterbasierten *Finite Elemente Methode* realisiert (vgl. Kap. 5.2). Um die Interaktionen der einzelnen Komponenten des Simulationsmodells adäquat abbilden zu können, ist ein Methodenspektrum zur Generierung von Geometrie- und Materialmodellen entwickelt worden (vgl. Kap. 5.4).

Geometriemodelle des FSI-Simulationsmodells

Aufbauend auf μ CT-Untersuchungen kommerzieller Clipimplantate sind vier Clipimplantatdesigns mit variierenden Implantatbreiten und -längen konstruiert worden (vgl. Kap. 5.4.2). Die Berücksichtigung relativ zueinander rotierbarer Fixationselemente und Cliparme ermöglicht die Modellierung eines virtuellen Implantationsprozesses, welcher wesentliche klinisch relevante Implantationsschritte abbildet.

Für die Entwicklung des Geometriemodells des MK-Apparates wurden ebenfalls μ CT-Untersuchungen durchgeführt. Um das *in vitro* MK-Modell während dieser Untersuchungen definiert einspannen zu können, ist eine μ CT-Prüfkammer konzipiert und gefertigt worden. Für die anschließende Rekonstruktion und Abstraktion des MK-Geometriemodells wurde ein MK-Apparat-spezifischer, softwarebasierter Prozess etabliert (vgl. Tab. 42). Dieser ermöglicht einerseits die reproduzierbare Generierung von Geometriemodellen auf Grundlage von *in vitro* MK-Modellen, kann aber durch geringfügige Modifikationen auch zur Rekonstruktion von *in vivo* MK-Apparaten eingesetzt werden.

Materialmodelle der Fluid- und Strukturdomain

Im Rahmen dieser Arbeit sind Materialmodelle für die 0,9%-ige NaCl-Lösung, die Sehnenfäden und die MK-Segel eines *in vitro* MK-Modells entwickelt worden. Auf die Entwicklung eines Materialmodells für den MK-Anulus wurde verzichtet, weil dieser während der *in vitro* Untersuchungen fest eingespannt ist und dementsprechend keinen Einfluss auf die MK-Kinematik hat. In Analogie zu bereits veröffentlichten *in silico* Studien ist die in den *in vitro* Untersuchungen eingesetzte 0,9%-ige NaCl-Lösung als quasi-inkompressibles, newtonsches Fluid idealisiert worden (vgl. Kap. 5.6.1). Die Implementierung in das numerische Modell erfolgte mittels der Mie-Grüneisen Zustandsgleichung. Die physikalischen Eigenschaften des Fluids wurden durch die Definition der Dichte, der dynamischen Viskosität und einer artifiziellen Schallgeschwindigkeit für eine Temperatur von 37°C approximiert (siehe Tab. 24).

Für die MK-Segel und die Sehnenfäden wurden auf Basis experimenteller Untersuchungen hyperelastische Materialgesetze abgeleitet. Um das Spannungs-Dehnungs-Verhalten beider Komponenten charakterisieren zu können, ist eine videoextensometrische Untersuchungs- und Auswertemethode uniaxialer Zugversuche etabliert worden (vgl. Kap. 5.6.2). Die Approximation der experimentellen Daten erfolgte mithilfe phänomenologischer, hyperelastischer Materialmodelle. Unter Berücksichtigung der Approximationsgüte und der numerischen Robustheit verfügbarer isotroper, hyperelastischer Materialmodelle wurde zur Approximation des Materialverhaltens für die MK-Segel das Arruda-Boyce Modell und für die Sehnenfäden das Yeoh-Modell verwendet (vgl. Tab. 28).

Virtueller Implantationsvorgang und Randbedingungen

Zur Charakterisierung unterschiedlicher Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien sind insgesamt acht Implantatkonfigurationen untersucht worden. Dazu wurden die vier entwickelten Clipimplantatdesigns jeweils einzeln bzw. paarweise in zentraler A2-P2 Position der MK-Segel implantiert (vgl. Kap. 5.7). In Analogie zum Vorgehen bei den *in vitro* Untersuchungen ist der virtuelle Implantationsvorgang durch das Greifen der MK-Segel und das konsekutive Schließen der Clipimplantate durch Translations- und Rotationsbewegungen der Fixationselemente und Cliparme realisiert worden. Im Anschluss an den Implantationsvorgang erfolgte die Vorspannung der Sehnenfäden entsprechend den Vorgaben aus den *in vitro* Untersuchungen.

Um einen unmittelbaren Vergleich der Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien zu ermöglichen, ist für alle durchgeführten FSI-Simulationen die identische Druckrandbedingung für zwei vollständige Herzzyklen definiert worden. Als Druckrandbedingung ist der transmitrale Differenzdruck als Funktion der Zeit verwendet worden, welcher in den *in vitro* Untersuchungen bei einem Herzzeitvolumen von 5 l min^{-1} und einer Herzfrequenz von 70 BPM nach der Implantation eines MitraClip™ NT gemessen worden ist (vgl. Kap. 5.8).

Optimierungen zur Reduktion der Berechnungszeit des FSI-Simulationsmodells

Um die Praktikabilität des FSI-Simulationsmodells sowohl für den Einsatz in der klinischen Praxis als auch im Produktentwicklungsprozess zu gewährleisten, ist dieses sowohl hinsichtlich der Approximationsgüte als auch der Berechnungszeit optimiert worden. Als wesentliche Elemente zur Reduktion der Rechenzeit bei geringer Beeinträchtigung der Approximationsgüte sind neben den Materialmodellparametern der Fluidomain und der Vernetzungsdichte des Simulationsmodells, vor allem die Anzahl der simulierten Herzzyklen identifiziert worden (vgl. Kap. 5.6.1).

Die durchschnittliche Berechnungszeit für die acht durchgeführten FSI-Simulationen betrug jeweils (1924 ± 43) min. Die Simulationen sind auf jeweils 32 Prozessorkernen einer lokalen Workstation mit Intel Xeon Gold 6154 CPU und 192 GB Arbeitsspeicher durchgeführt worden.

Validierung des FSI-Simulationsmodells

Die Validierung des FSI-Simulationsmodells erfolgte durch den Vergleich ausgewählter *in silico* Daten mit *in vitro* Messdaten (vgl. Kap. 5.10). Um sowohl die Approximationsgüte der MK-Kinematik als auch der MK-Insuffizienz charakterisieren zu können, sind die geometrische MK-Öffnungsfläche, die MK-Öffnungszeit, der hydraulischer Durchmesser und die Regurgitationsfraktion als Validierungsparameter untersucht worden. Obwohl gezeigt wer-

den konnte, dass der MK-Öffnungsvorgang akkurater approximiert wird als der MK-Schließvorgang, gewährleistet das FSI-Simulationsmodell für den gesamten Herzzyklus eine hohe Approximationsgüte. Insbesondere die klinisch relevante maximale geometrische MK-Öffnungsfläche und die Regurgitationsfraktion werden mit relativen Abweichungen von 3,9 % bzw. 4,9 % sehr gut abgebildet (vgl. Tab. 30).

Kennzahlen zur Charakterisierung der Cliptherapie

Mithilfe des entwickelten und experimentell validierten FSI-Simulationsmodells konnte das Spektrum biomechanischer Kennzahlen zur quantitativen und qualitativen Charakterisierung der Cliptherapie erweitert werden. Zusätzlich zu den bereits *in vitro* gemessenen Kennzahlen wurden im *in silico* Modell sowohl die implantatinduzierten Koaptationsflächen als auch die maximalen Hauptspannungen und maximalen logarithmischen Hauptdehnungen in den MK-Segeln als Funktionen der Zeit ausgewertet (vgl. Kap. 5.12).

Dies ermöglicht einerseits die Bewertung des Therapieerfolges hinsichtlich der Wiederherstellung der Koaptationsfähigkeit der MK-Segel und andererseits die Identifikation lokaler Spannungs- und Dehnungsmaxima. Bei der Bewertung lokal auftretender Spannungs- und Dehnungsmaxima hat sich insbesondere die Segmentierung der MK-Segel entsprechend der anatomischen Nomenklatur nach Carpentier als praktikabel erwiesen [103]. Diese ermöglicht eine elaborierte Analyse implantatinduzierter Veränderungen der Spannungs- und Dehnungszustände in MK-Segeln und erlaubt gleichzeitig die interindividuelle Vergleichbarkeit im Rahmen von Benchmark-Studien.

6 Schlussfolgerungen für Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien zur minimalinvasiven Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Mit den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten *in vitro* und *in silico* Prüfmethode sind umfangreiche Untersuchungen zur Charakterisierung des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den MK-Apparat durchgeführt worden. In den nachfolgenden Kapiteln werden die untersuchten Clipimplantatdesigns (Kap. 6.1) und Implantationsstrategien (Kap. 6.2) zunächst kennzahlbasiert verglichen und anschließend zentrale Schlussfolgerungen zu deren Einfluss auf die Biomechanik des MK-Apparates abgeleitet (vgl. Kap. 6.3).

6.1 Einfluss des Clipimplantatdesigns auf den Mitralklappenapparat

Das Funktionsprinzip der clipimplantatbasierten MK-Reparatur beruht im Wesentlichen auf der Wiederherstellung der Koaptationsfähigkeit der MK-Segel während der LV-Systole (vgl. Kap. 3.3.1). Trotz variierender Applikationssysteme und Verriegelungsprinzipien aktueller Clipimplantatsysteme sind die Clipimplantatbreite und -länge unter technischen Gesichtspunkten die biomechanisch relevantesten Designparameter. Aus diesem Grund sind vier Clipimplantatdesigns mit variierenden Implantatlängen und -breiten mithilfe der entwickelten *in vitro* und *in silico* Methoden untersucht worden (vgl. Tab. 31).

Tab. 31: Cliparmbreiten und -längen der untersuchten Clipimplantatdesigns NT, XTR, NTW und XTW.

	Clip NT	Clip XTR	Clip NTW	Clip XTW
Cliparmbreite	3,3 mm	3,3 mm	5,2 mm	5,2 mm
Cliparmlänge	8,4 mm	11,0 mm	8,4 mm	11,0 mm

Um eine objektive Vergleichbarkeit der Clipdesigns innerhalb klinisch relevanter Beanspruchungsszenarien zu ermöglichen, ist die in Tab. 32 dargestellte Bewertungsmatrix konzipiert worden. In Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen und der Herzfrequenz werden in dieser mit der Regurgitationsfraktion, dem mittleren diastolischen Differenzdruck und der effektiven diastolischen MK-Öffnungsfläche drei der in Kap. 4.4 vorgestellten Kennzahlen vergleichend untersucht. Auf die Berücksichtigung der geometrischen MK-Öffnungsfläche wurde verzichtet, weil diese hinsichtlich ihrer Aussagekraft adäquat durch die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche ersetzt werden kann.

Da außer für das schmalste und kürzeste Clipimplantat in der Literatur weder *in vivo* noch *in vitro* Vergleichsdaten vorliegen, werden die einzelnen Clipimplantate relativ zueinander bewertet. In dem linearen Bewertungsmaßstab entspricht eine »1« der besten und eine

»4« der schwächsten Leistung der untersuchten Clipimplantate. Als Zielkennzahlen wurden möglichst geringe Regurgitationsfraktionen, möglichst geringe mittlere diastolische Differenzdrücke und möglichst große effektive diastolische MK-Öffnungsflächen definiert.

Tab. 32: Benchmark der untersuchten MitraClips™ NT, XTR, NTW und XTW für variierende Herzfrequenzen (45 – 120 BPM) und Herzzeitvolumina (2 – 7 l min⁻¹).*

		Clip NT	Clip NTW	Clip XTR	Clip XTW
Regurgitationsfraktion					
45 BPM	2 l min ⁻¹	4	3	1	2
	5 l min ⁻¹	4	2	1	3
	7 l min ⁻¹	4	2	1	3
70 BPM	2 l min ⁻¹	4	2	1	3
	5 l min ⁻¹	4	3	1	2
	7 l min ⁻¹	4	3	1	2
120 BPM	2 l min ⁻¹	4	2	1	3
	5 l min ⁻¹	4	3	1	2
	7 l min ⁻¹	4	3	1	2
Teilwertung (Wichtung 2x)		4,0	2,6	1,0	2,4
Mittlerer diastolischer Differenzdruck					
45 BPM	2 l min ⁻¹	2	4	1	3
	5 l min ⁻¹	2	4	1	3
	7 l min ⁻¹	1	3	2	4
70 BPM	2 l min ⁻¹	2	4	1	3
	5 l min ⁻¹	1	4	2	3
	7 l min ⁻¹	1	4	2	3
120 BPM	2 l min ⁻¹	2	4	1	3
	5 l min ⁻¹	1	3	2	4
	7 l min ⁻¹	1	3	2	4
Teilwertung (Wichtung 1x)		1,4	3,7	1,6	3,3
Effektive diastolische MK-Öffnungsfläche					
45 BPM	2 l min ⁻¹	3	4	1	2
	5 l min ⁻¹	2	4	1	3
	7 l min ⁻¹	1	3	1	4
70 BPM	2 l min ⁻¹	3	4	1	2
	5 l min ⁻¹	1	4	2	3
	7 l min ⁻¹	1	4	1	3
120 BPM	2 l min ⁻¹	3	4	1	2
	5 l min ⁻¹	1	3	2	3
	7 l min ⁻¹	1	3	2	3
Teilwertung (Wichtung 1x)		1,8	3,7	1,3	2,8
Gesamtwertung		2,8	3,2	1,2	2,7

*Im linearen Bewertungsmaßstab entspricht eine »1« der besten und eine »4« der schwächsten Leistung.

Unter der Prämisse den Bewertungsmaßstab an klinisch relevante Aspekte anzupassen, werden der mittlere, diastolische Differenzdruck und die effektive diastolische MK-Öffnungsfläche als Kennzahlen zur Beurteilung des implantatinduzierten MK-Stenoserisikos analysiert. Im Gegensatz dazu wird die Regurgitationsfraktion als determinierende Kennzahl

zur Beurteilung der Reduktion der MK-Insuffizienz ausgewertet. Um sowohl das Risiko des Auftretens einer MK-Stenose als auch die Reduktion der MK-Insuffizienz durch die Bewertungsmatrix paritätisch zu berücksichtigen, wird die Regurgitationsfraktion doppelt und die anderen beiden Kennzahlen jeweils einfach gewichtet.

Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Prüfparameterkombinationen erzielt der Clip XTR die beste Gesamtwertung (1,2). Auf den weiteren Plätzen folgen der Clip XTW (2,7), NT (2,8) und NTW (3,2). Die Analyse der Teilwertung zeigt, dass die längeren Clipimplantate (XTR und XTW) in geringeren Regurgitationsfraktionen resultieren. Das schwächste Ergebnis in dieser Teilwertung zeigt das schmalste und kürzeste Clipimplantatdesign (Clip NT). Als Ursache hierfür wird die im Vergleich zu den anderen Clipimplantaten geringe zusätzliche implantatinduzierte Koaptationsfläche während der LV-Systole vermutet.

Hinsichtlich der diastolischen Beeinträchtigung des transmitralen Vorwärtsflusses weisen die mit 3,3 mm schmalere Clips NT und XTR deutlich bessere Ergebnisse auf, als die mit 5,2 mm breiteren Clips NTW und XTW. Das schwächste Ergebnis zeigt für beide Teilwertungen der Clip NTW.

6.2 Einfluss der Implantationsstrategie auf den Mitralklappenapparat

Aktuelle klinische Studien zeigen, dass zur optimalen Versorgung von Patientinnen und Patienten mehrheitlich ein bzw. zwei Clipimplantate zur Therapie der MK-Insuffizienz eingesetzt werden [242, 260, 292–294]. Um den biomechanischen Einfluss einzeln bzw. paarweise implantierter Clipimplantate auf den MK-Apparat analysieren zu können, sind insgesamt acht Clipkonfigurationen untersucht worden. Zum objektiven Vergleich der Implantationsstrategien, ist in Analogie zu Kap. 6.1 die in Tab. 33 dargestellte Bewertungsmatrix mit fünf Kennzahlen konzipiert worden (vgl. Kap. 5.11). Die Bewertung der Implantationsstrategien erfolgt, wie zuvor bereits bei den Clipimplantatdesigns, mithilfe eines linearen Bewertungsmaßstabes. In diesem entspricht eine »1« der besten und eine »8« der schwächsten Leistung für die jeweilige Kennzahl. Als Zielkennzahlen werden in der Benchmark-Studie möglichst geringe Regurgitationsfraktionen, große maximale geometrische MK-Öffnungsflächen, geringe diastolische Koaptationsflächen, große systolische Koaptationsflächen und geringe durchschnittliche Dehnungen definiert (vgl. Kap. 5.12). Auf eine Berücksichtigung der durchschnittlichen Spannungen wurde in dieser Darstellung verzichtet, weil diese adäquat durch die durchschnittlichen Dehnungen berücksichtigt werden.

Um die Übertragbarkeit der in Tab. 33 dargestellten Gesamtbewertungen der Clipimplantatdesigns bzw. Implantationsstrategien in die klinische Praxis zu gewährleisten sind die einzelnen Kennzahlen mit Wichtungsfaktoren (WF) versehen worden. Die Regurgitations-

Tab. 33: Ergebnisse der Benchmark-Studie einzeln und paarweise implantierter Clipimplantatdesigns.

	WF	Einzelimplantation				paarweise Implantation			
		Clip NT	Clip NTW	Clip XTR	Clip XTW	Clip NT	Clip NTW	Clip XTR	Clip XTW
<i>RF</i>	2x	8	7	5	6	4	3	1	2
<i>GOA_{max}</i>	2x	1	2	4	3	5	7	6	8
\overline{KA}_{Dia}	1x	1	4	2	5	3	6	7	8
<i>KA_{Sys,max}</i>	1x	8	7	5	6	4	3	1	2
$\bar{\epsilon}_{max}$	1x	4	5	8	6	3	1	7	2
Gesamtwertung		5,2	5,7	5,5	5,8	4,7	5,0	4,8	5,3
Platzierung		4	7	6	8	1	3	2	5

*Im linearen Bewertungsmaßstab entspricht eine »1« der besten und eine »8« der schwächsten Leistung; $\bar{\epsilon}_{max}$: maximale durchschnittliche logarithmische Hauptdehnung; $\bar{\sigma}_{max}$: maximale durchschnittliche Hauptspannung; *GOA_{max}*: maximale geometrische MK-Öffnungsfläche; \overline{KA}_{Dia} : durchschnittliche diastolische Koaptationsfläche; *KA_{Sys,max}*: maximale systolische Koaptationsfläche; *RF*: Regurgitationsfraktion; **WF**: Wichtungsfaktor

fraktion und die maximale *GOA* wurden in diesem Zusammenhang doppelt gewichtet, weil diese ein unmittelbares Maß für die Reduktion der MK-Insuffizienz bzw. das Auftreten einer iatrogen induzierten MK-Stenose darstellen. Die verbleibenden Kennzahlen wurden jeweils einfach gewichtet.

Unter Berücksichtigung der Geometrie des verwendeten MK-Modells und der für alle Konfigurationen identischen Randbedingungen hat die paarweise Implantation des Clip NT zum besten Ergebnis innerhalb der Benchmark-Studie geführt (vgl. Tab. 33). Gegenüber der Einzelimplantation kann durch die paarweise Implantation des Clip NT die Regurgitationsfraktion zusätzlich gesenkt und die MK-Insuffizienz zuverlässig therapiert werden. Obwohl mit dieser Konfiguration die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer MK-Stenose steigt, ist dieses Risiko bei der paarweisen Implantation des schmalsten und kürzesten Clipimplantates (Clip NT) geringer, als bei allen anderen paarweise implantierten Clipimplantaten.

Bei der Einordnung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Kennzahlen muss berücksichtigt werden, dass die Leistungsfähigkeit der Clipimplantate exemplarisch für eine ausgewählte Referenzeinstellung ermittelt worden ist. In klinischen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass der Therapieerfolg im besonderen Maße von der Auswahl des korrekten Implantatdesigns bzw. der Implantationsstrategie unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren, wie der Anatomie und der Physiologie, abhängig ist [23, 162, 263, 375, 376, 446–448].

6.3 Schlussfolgerungen für Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien

Während in Kap. 6.1 und Kap. 6.2 die spezifischen Ergebnisse für die untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien vorgestellt worden sind, werden in diesem Abschnitt generelle Zusammenhänge zwischen den Implantatdesignparametern und der Implantationsstrategie auf der einen und den biomechanischen Kennzahlen auf der anderen Seite dargestellt. Zu diesem Zweck sind in Tab. 34 die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Zusammenhänge zwischen der Implantatlänge und -breite sowie der Implantationsstrategie auf insgesamt acht biomechanische Kennzahlen dargestellt. Zusätzlich wird für jede Kennzahl angegeben, welche Kombination von Implantatbreite und -länge bzw. Implantationsstrategie in der Benchmark-Studie zum besten Ergebnis geführt hat.

Tab. 34: Einfluss zunehmender Clipimplantatlänge, -breite und der paarweisen Clipimplantation auf biomechanische Kennzahlen. \uparrow \nearrow starke bzw. schwache Zunahme der Kennzahl; \downarrow \searrow starke bzw. schwache Reduktion der Kennzahl in Abhängigkeit vom Clipimplantatdesign bzw. der Implantationsstrategie.

	zunehm. Implantatlänge	zunehm. Implantatbreite	paarweise Implantation	optimales Therapieergebnis	Bestleistung in den Benchmark-Studien
RF	\downarrow	\searrow	\downarrow	Minimum	paarweise: lang + schmal
$\overline{\Delta p_{Dia}}$	\nearrow	\uparrow	*	Minimum	einzel: kurz + schmal
$\overline{KA_{Dia}}$	\nearrow	\uparrow	\uparrow	Minimum	einzel: kurz + schmal
$KA_{Sys,max}$	\nearrow	\uparrow	\uparrow	Maximum	paarweise: lang + schmal
GOA_{Dia}	\downarrow	\searrow	\downarrow	Maximum	einzel: kurz + schmal
EOA	\searrow	\downarrow	*	Maximum	einzel: lang + schmal
$\bar{\sigma}_{ant}, \bar{\epsilon}_{ant}$	\uparrow	\searrow	\searrow	Minimum	paarweise: kurz + breit
$\bar{\sigma}_{post}, \bar{\epsilon}_{post}$	\uparrow	\searrow	\uparrow	Minimum	paarweise: kurz + breit

RF : Regurgitationsfraktion; $\overline{\Delta p_{dia}}$: mittlerer diastolischer Differenzdruck; $\overline{KA_{Dia}}$: diastolische Koaptationsfläche; $KA_{Sys,max}$: systolische Koaptationsfläche; GOA_{Dia} : diastolische geometrische MK-Öffnungsfläche; EOA : effektive MK-Öffnungsfläche; $\bar{\sigma}_{ant/post}$: mittlere Hauptspannung im anterioren bzw. posterioren MK-Segel; $\bar{\epsilon}_{ant/post}$: mittlere logarithmische Hauptdehnung im anterioren bzw. posterioren MK-Segel; * Angaben für die paarweise Implantation basieren auf Daten des FSI-Modells – da bei diesem die Druckdifferenz explizit vorgegeben wird, ist eine Auswertung von $\overline{\Delta p_{Dia}}$ und EOA nicht praktikabel.

Die auf Grundlage der entwickelten *in vitro* und *in silico* Methoden abgeleiteten Zusammenhänge können gleichermaßen im klinischen und ingenieurwissenschaftlichen Kontext Anwendung finden. Dem klinischen Personal bieten diese u. a. eine Hilfestellung bei der patientenindividuellen Auswahl bereits vorhandener kommerzieller Clipimplantatsysteme. Im Rahmen des Produktentwicklungsprozesses können diese Zusammenhänge als Entwicklungsgrundlage für innovative, minimalinvasive Implantatkonzepte genutzt werden.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Mit einer Prävalenz von ca. 2% ist die MK-Insuffizienz das häufigste Herzklappenvitium in der Gesamtbevölkerung [3, 6–9]. Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter zu und beträgt in der Altersgruppe der über 75-Jährigen mehr als 9% [3]. Aktuellen klinischen Leitlinien entsprechend ist die konventionell-chirurgische MK-Rekonstruktion der Therapiestandard zur Versorgung der primären, symptomatischen MK-Insuffizienz [13–15]. Aufgrund des häufig hohen Patientenalters und dem damit einhergehenden hohen Operationsrisiko können allerdings ca. 50% der Patientinnen und Patienten nicht konventionell-chirurgisch versorgt werden [20]. Für dieses Patientenkollektiv bietet die minimalinvasive Cliptherapie eine leistungsfähige Therapiealternative.

In der Europäischen Union sind mit dem MitraClip™-System (Abbott, Santa Clara, USA) und dem PASCAL™-System (Edwards Lifesciences, USA) zwei Clipimplantatsysteme für die Therapie der MK-Insuffizienz zugelassen. Mit mehr als 100 000 Implantationsprozeduren ist das MitraClip™-System das marktführende Clipimplantat [22, 23]. Für dieses konnte in multizentrischen Studien eine signifikante Reduktion des Schweregrades der MK-Insuffizienz bei gleichzeitig hohen prozeduralen Erfolgsraten gezeigt werden [9, 13–15, 27, 29, 30, 36–43]. Zusätzlicher Forschungsbedarf konnte im Rahmen der Literaturstudie insbesondere im Bereich der präoperativen Planung und hinsichtlich des Verständnisses des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den MK-Apparat identifiziert werden. Um sowohl die klinischen als auch die ingenieurwissenschaftlichen Fragestellungen zu adressieren sind in dieser Arbeit *in vitro* und *in silico* Methoden zur kennzahlbasierten Bewertung des Einflusses der Cliptherapie auf die Biomechanik des MK-Apparates entwickelt worden.

Für die hydrodynamische Charakterisierung von Clipimplantaten ist in Anlehnung an die ISO 5910:2018 eine *in vitro* Prüfmethode auf Basis eines fluidmechanischen Kreislaufmodells entwickelt worden [45]. Die wesentlichen Entwicklungsschritte und Eigenschaften der in dieser Arbeit vorgestellten *in vitro* Prüfmethode sind nachfolgend dargestellt:

- Identifikation eines artifiziellen MK-Modells als reproduzierbare Implantationsumgebung, welche wesentliche Komponenten des nativen MK-Apparates berücksichtigt;
- Entwicklung einer Prüfkammer, welche die reproduzierbare Einspannung des artifiziellen *in vitro* MK-Modells in das hydrodynamische Kreislaufmodell ermöglicht;
- Berücksichtigung variierender MK-Insuffizienzschweregrade und Malokaptationen der MK-Segel durch die individuelle, periprozedurale Modifikation der Sehnenfadenlängen;
- Berücksichtigung pathophysiologischer Druck- und Volumenstrombedingungen während der hydrodynamischen Charakterisierung;

- Entwicklung eines Applikationssystems für die reproduzierbare Im- und Explantation von Clipimplantaten;
- Entwicklung einer softwarebasierten Methode zur Auswertung des MK-Öffnungs- und Schließverhaltens basierend auf Hochgeschwindigkeitsaufnahmen.

Die Leistungsfähigkeit der entwickelten *in vitro* Prüfmethode wurde in Benchmark-Untersuchungen demonstriert. In diesen wurde im Gegensatz zum Stand der Technik nicht nur ein Clipimplantatdesign untersucht, sondern alle Clipimplantatdesigns des MitraClip™-Systems kennzahlbasiert miteinander verglichen. Konkret sind mit den MitraClip™ NT, NTW, XTR und XTW vier Clipimplantatdesigns mit variierenden Cliparmbreiten (3,3 mm und 5,2 mm) und Cliparmlängen (8,4 mm und 11,0 mm) hydrodynamisch charakterisiert worden. Außerdem ist der bisherige Stand der Technik hinsichtlich der untersuchten Prüfparameter erweitert worden: bei einer relativen Systolendauer von 35 % und einem mittleren aortalen Druck von 100 mmHg ist die hydrodynamische Leistungsfähigkeit der Clipimplantate für Herzzeitvolumina von 2–7 l min⁻¹ und Herzfrequenzen von 45–120 BPM analysiert worden.

Darüber hinaus ist ein FSI-Simulationsmodell des hydrodynamischen *in vitro* Prüfstandes mit der Software Abaqus/CAE 2021 (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, FRA) entwickelt worden. Dieses basiert auf der Kombination der SPH-Methode zur Repräsentation der Fluiddomain und der expliziten FEM zur Repräsentation der Strukturdomain. Zusätzlich zu bereits veröffentlichten *in silico* Studien wurden mit dem entwickelten FSI-Simulationsmodell sowohl verschiedene geometrisch-komplexe Clipimplantatdesigns als auch unterschiedliche Implantationsstrategien untersucht. Nachfolgend sind die Entwicklungsschwerpunkte des etablierten *in silico* Modells aufgeführt:

- Entwicklung von Methoden zur Abstraktion und Rekonstruktion von Geometriemodellen des MK-Apparates und von vier Clipimplantaten mit variierenden Cliparmlängen und -breiten basierend auf CT-Daten;
- Entwicklung von experimentellen Methoden zur Ableitung hyperelastischer Materialmodelle für die MK-Segel und die Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells;
- Etablierung einer Methode zur virtuellen Implantation von Clipimplantaten;
- Implementierung von *in vitro* Messdaten als Rand- und Kontaktbedingungen;
- Simulation zweier vollständiger Herzzyklen.

Der im Rahmen von Validierungsuntersuchungen durchgeführte Vergleich der *in silico* Daten mit den *in vitro* Daten zeigt die hohe Approximationsgüte des FSI-Simulationsmodells. Insbesondere die klinisch relevante Regurgitationsfraktion und die maximale geometrische MK-Öffnungsfläche werden mit relativen *in vitro* – *in silico* Abweichungen von 4,9% bzw.

3,9% sehr gut abgebildet. Zur Demonstration der Leistungsfähigkeit des entwickelten *in silico* Modells sind acht unterschiedliche Implantationsstrategien untersucht worden. Konkret wurden dabei die vier bereits *in vitro* charakterisierten Clipimplantate jeweils einzeln und paarweise virtuell in ein hochgradig insuffizientes MK-Modell implantiert.

Um den biomechanischen Einfluss der *in vitro* und *in silico* untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien objektiv vergleichen zu können, sind acht Kennzahlen abgeleitet und in Bewertungsmatrizes gegenübergestellt worden. In den Benchmark-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch die Cliptherapie das Auftreten eines MK-Prolaps effektiv verhindert werden kann. Für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen ist in diesem Zusammenhang eine Reduktion der MK-Insuffizienz auf mindestens Grad 3+, für Herzzeitvolumina von $5 - 7 \text{ l min}^{-1}$ sogar auf bis zu Grad 1+ ermittelt worden. Die geringsten Restregurgitationsfraktionen wurden in diesem Zusammenhang durch die paarweise Implantation von Clipimplantaten erzielt. Die detaillierte Analyse der Implantatdesignparameter zeigt, dass die Variation sowohl der Implantatbreite als auch der Implantatlänge jeweils charakteristische Veränderungen der Biomechanik der MK-Segel induzieren. So hat bspw. die Clipimplantatlänge einen größeren Einfluss auf die Reduktion der Regurgitationsfraktion als die Clipimplantatbreite. Gleichzeitig hat die Implantatbreite einen größeren Einfluss auf die Steigerung des diastolischen Differenzdruckes als die Implantatlänge und weist daher ein erhöhtes Risiko für das Auftreten implantatassoziiertes MK-Stenosen auf.

Obwohl die durch den komplementären Einsatz der *in vitro* und *in silico* Methoden erhobenen Daten nur unter Berücksichtigung der technisch-notwendigen Vereinfachungen in die klinische Praxis übertragbar sind, erlauben diese den quantitativen Vergleich variierender Implantationsstrategien und Implantatdesigns. Vor diesem Hintergrund bieten die entwickelten *in vitro* und *in silico* Prüfmethode, in Kombination mit den definierten Kennzahlen, eine leistungsfähige Plattform auf deren Basis die Cliptherapie verbessert und damit die Versorgungsqualität von Patientinnen und Patienten weiter gesteigert werden kann.

In zukünftigen Arbeiten können die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden sowohl zur zulassungsrelevanten Prüfung als auch zur Entwicklung innovativer MK-Reparaturimplantate bzw. Therapiestrategien eingesetzt werden. In diesem Zusammenhang können neue Implantatkonzepte zunächst im Rahmen von numerischen Parameterstudien analysiert und optimiert werden. Anschließend kann die hydrodynamische Leistungsfähigkeit der Prototypen *in vitro* evaluiert werden. Darüber hinaus ist der Einsatz des entwickelten FSI-Simulationsmodells unter Berücksichtigung patientenspezifischer MK-Modelle im Rahmen der präinterventionellen Operationsplanung denkbar. Dabei kann das FSI-Simulationsmodell genutzt werden, um durch den objektiven Vergleich verfügbarer Implantate und potenzieller Implantationsstrategien ein optimales klinisches Resultat zu erzielen.

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Abkürzungen

Abkürzung	Bezeichnung
A.	Arterie
A1, A2, A3	Segmente des anterioren Mitralklappensegels
Abd.	Abduktion
ACC	American College of Cardiology (engl.)
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
Add.	Adduktion
AHA	American Heart Association (engl.)
AK	Aortenklappe
al.	anterolateral
ant.	anterior
Ar.	arretieren
ASE	American Society of Echocardiography (engl.)
atr.	atrial
C	Cleft
C3D8R	reduziert integriertes, lineares 8-Knoten-Hexaederelement
CE	Conformité Européene (franz.)
CFD	Computational Fluid Dynamics (engl.)
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (engl.)
CSD	Computational Structural Dynamics (engl.)
CT	Computertomograf, Computertomografie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Dia.	Diastole bzw. diastolisch
DPD	Dissipative Particle Dynamics (engl.)
ESC	European Society of Cardiology (engl.)
EVEREST	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study (engl.)
FDA	Food and Drug Administration (engl.)
FEM	Finite Elemente Methode
FSI	Fluid-Struktur-Interaktion
GRASP-IT	Getting Reduction of mitrAl inSufficiency by Percutaneous clip implantation in ITaly (engl.)
IB	Immersed Boundary (engl.)
is.	<i>in silico</i>
iv.	<i>in vitro</i>
K	Kommissur

Abkürzung	Bezeichnung
KH	Kommissurhöhe
LA	linkes Atrium (linksatrial)
LBM	Lattice-Boltzmann-Methode
LGMT	Leitlinien gerechte medikamentöse Therapie
Lö.	lösen
LV	linker Ventrikel (linksventrikulär)
MC	MitraClip™
MDR	Medical Device Regulation (engl.)
MK	Mitralklappe
MRT	Magnetresonanztomografie
NaCl	Natriumchlorid
NYHA	New York Heart Association (engl.)
P., post.	posterior
P1, P2, P3	Segmente des posterioren Mitralklappensegels
PET	Polyethylenterephthalat
pm.	posteromedial
PM	Papillarmuskel
PMKI	primäre Mitralklappeninsuffizienz
R3D4	dreidimensionales 4-Knotenelement
rad.	radial
REALISM	Real World Expanded Multicenter Study of the MitraClip™-System (engl.)
Ro	Rotation
S	Sattelhorn
S4R	reduziert integriertes, lineares 4-Knoten-Schalenelement
SF	Sehnenfäden
SMKI	sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
SPH	Smoothed Particle Hydrodynamics (engl.)
STL	Standard Tessellation Language (engl.)
Sys.	Systole bzw. systolisch
T	Trigon
T3D2	lineares 2-Knoten-Stabelement
TEE	Transösophageale Echokardiografie
Tr.	Translation
TRAMI	Transcatheter Mitral valve Interventions (engl.)
um.	Umfangsrichtung
V.	Vene
Vv.	Venae
vent.	ventrikulär
WF	Wichtungsfaktor

Symbole

Lateinische Symbole

Symbol	Bezeichnung
a	Modellkoeffizient
A, A_{MK}, AF	Fläche (allgemein, Mitralklappenöffnungsfläche, Anulusfläche)
AH	Anulushöhe
AL	Anuluslänge
$b, b_0, \Delta b$	Breite (allgemein, Ausgangsbreite, Breitenänderung)
$b_{120^\circ}, b_{180^\circ}$	Clipbreite bei einem Öffnungswinkel von 120° bzw. 180°
B	Verzerrungs-Verschiebungs-Matrix
c, c_0, c_f	Schallgeschwindigkeit (allgemein, physikalisch, fiktiv)
C	Dämpfungsmatrix
C_{10}, C_{20}, C_{30}	Modellkoeffizienten
Co	Courant-Friedrichs-Levy Zahl
$d_0, \Delta d$	Ausgangsdicke bzw. Dickenänderung
D, D_h, D_r	Durchmesser (allgemein, hydraulisch, Rohrdurchmesser)
E_{abs}, E_{rel}	absolute bzw. relative Abweichung
E^F, E^I	spezifische Formänderungsenergie, spezifische innere Energie
E_v	Geschwindigkeitsverhältnis
E_ρ	Dichteschwankung
EOA	Effective Orifice Area (engl.)
F	Vektor der Volumenkräfte
F^I	Vektor der inneren Kräfte
G	Schubmodul
GOA	Geometric Opening Area (engl.)
h	Glättungslänge
H_s	Hugiot-Steigungskoeffizient
HZV	Herzzeitvolumen
I_1, I_2, I_3	Invarianten des Cauchy-Green-Strecktensors
J	lokales Volumenverhältnis
k	Öffnungs- Schließrate
K	dimensionsbehafteter Faktor 51,6
K	Steifigkeitsmatrix
KA	Koaptationsfläche
KH	Kommissurhöhe
$l, \Delta l, l_0, l_c, l_e$	Länge (allgemein, Längenänderung, Ausgangslänge, charakteristisch, Elementkantenlänge)

Symbol	Bezeichnung
$l_{Arm}, l_{Clip}, l_{Fix}$	Cliparmlänge, Cliplänge, Fixationselementlänge
$l_F, l_{Prolaps}, l_R$	Länge (Fluid, Prolapslänge, Rohrlänge)
m, m_{Clip}	Masse (allgemein, Clipimplantat)
\mathbf{M}	Massenmatrix
n_{Dorne}	Anzahl der Fixationsdorne
\mathbf{N}	Formfunktion
p, p_A, p_V	Druck (allgemein, atrial, ventrikulär)
$\Delta p, \Delta p_S, \Delta p_D$	transmitraler Differenzdruck (allgemein, systolisch, diastolisch)
\mathbf{P}	Lastvektor
q_{max}	Faktor
\mathbf{r}	Positionsvektor
RF	Regurgitationsfraktion
rSD	relative Systolendauer
s	Höhe
\mathbf{S}	Oberflächeninhalt
S_{RQ}	Summen der Residuenquadrate
SA	Segelfläche
SD	Segeldicke
SH	Segelhöhe
SL	Segellänge
SM	Sekantenmodul
SV	Schlagvolumen
t	Zeit
$t_{auf}, t_{zu}, t_{offen}$	Öffnungs- und Schließzeitpunkt, Gesamtöffnungszeit
t_{PDA}, t_{PDE}	Anfangs- bzw. Endzeitpunkt des positiven Differenzdruckbereiches
$\Delta t, \Delta t_F$	Zeitschrittweite (allgemein, Fluidomain)
T	Periodendauer des Herzzyklus
Te	Temperatur
TM	Tangentenmodul
\mathbf{u}	Verschiebungsvektor
u_x, u_y, u_z	Verschiebung x -, y -, z -Richtung
U	Umfang
$\mathbf{v}, \mathbf{v}_a, \mathbf{v}_s$	Geschwindigkeitsvektor, Partikelgeschwindigkeit, Schockgeschwindigkeit
V, V_L, V_{reg}, V_S	Volumen (allgemein, Leckage-, Regurgitations-, Schließvolumen)
\dot{V}	Volumenstrom
W	Kernelfunktion
x, y, z	kartesische Raumkoordinaten

Griechische Symbole

Symbol	Bezeichnung
α_C, α_F	Öffnungswinkel der Cliparme bzw. der Fixationselemente
β	Modellkoeffizient
$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$	Modellkoeffizienten
$\dot{\gamma}$	Schergeschwindigkeit
Γ_0	Grüneisen-Koeffizient
δ	Dirac-Funktion
$\epsilon, \epsilon_n, \epsilon_w, \bar{\epsilon}$	mechanische Dehnung (allgemein, nominell, wahr, Mittelwert)
$\epsilon_{\dot{U}}$	Dehnung am charakteristischen Übergangspunkt
ϵ^{GL}	Green-Lagrangeschen Verzerrungstensors
ζ	Widerstandsbeiwert
η	dynamische Viskosität
λ_m	Modellkoeffizient
ν_{xy}	Querkontraktionszahl
$\rho, \rho_0, \rho_{n,max}$	Dichte (allgemein, initial, maximale Vernetzungsdichte)
$\sigma, \sigma_n, \sigma_w, \bar{\sigma}$	mechanische Spannung (allgemein, nominell, wahr, Mittelwert)
σ^{PK}	zweiter Piola-Kirchhoff-Spannungstensor
τ	Spannungstensor
$\varphi_x, \varphi_y, \varphi_z$	rotatorische Freiheitsgrade um die x -, y -, z -Achse
ω	Eigenfrequenz
Ω	Volumen der Fluiddomain

Literatur

- [1] World Health Organization. World health statistics 2020. Monitoring health for the SDGs. Genf, 2020.
- [2] lung, B. und Vahanian, A. „Epidemiology of acquired valvular heart disease“. In: The Canadian journal of cardiology 30.9 (2014), S. 962–970.
- [3] Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N. et al. „Burden of valvular heart diseases: a population-based study“. In: The Lancet 368.9540 (2006), S. 1005–1011.
- [4] Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variante-1-2-3-altersgruppen.html> (besucht am 29. 03. 2021).
- [5] Deutsche Herzstiftung e.V., Hrsg. 31. Deutscher Herzbericht 2019. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. 2020.
- [6] lung, B. „A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“. In: European heart journal 24.13 (2003), S. 1231–1243.
- [7] lung, B., Delgado, V., Lazure, P. et al. „Educational needs and application of guidelines in the management of patients with mitral regurgitation. A European mixed-methods study“. In: European heart journal 39.15 (2018), S. 1295–1303.
- [8] d’Arcy, J. L., Coffey, S., Loudon, M. A. et al. „Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study“. In: European heart journal 37.47 (2016), S. 3515–3522.
- [9] Baldus, S., Bardeleben, R. S. v., Eggebrecht, H. et al. „Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen - Kriterien für die Zertifizierung von Mitralklappenzentren“. In: Der Kardiologe 14.5 (2020), S. 339–363.
- [10] Jönsson, A. und Settergren, M. „MitraClip catheter-based mitral valve repair system“. In: Expert review of medical devices 7.4 (2010), S. 439–447.
- [11] Nickenig, G., Mohr, F. W., Kelm, M. et al. „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz“. In: Der Kardiologe 7.2 (2013), S. 76–90.
- [12] Baldus, S., Kuck, K. H., Rudolph, V. et al. „Interventionelle Therapie von AV- Klappenerkrankungen – Fokus Mitralklappeninsuffizienz“. In: Der Kardiologe 12.2 (2018), S. 128–144.
- [13] Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O. et al. „2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines“. In: Circulation (2020), e1–156.

- [14] Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O. et al. „2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines“. In: *Circulation* (2020), e1–e37.
- [15] Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J. et al. „2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease“. In: *European heart journal* 38.36 (2017), S. 2739–2791.
- [16] Tribouilloy, C. M., Enriquez-Sarano, M., Schaff, H. V. et al. „Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications“. In: *Circulation* 99.3 (1999), S. 400–405.
- [17] Enriquez-Sarano, M., Tajik, A. J., Schaff, H. V. et al. „Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation“. In: *Circulation* 90.2 (1994), S. 830–837.
- [18] Kang, D.-H., Kim, J. H., Rim, J. H. et al. „Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation“. In: *Circulation* 119.6 (2009), S. 797–804.
- [19] Haan, C. K., Cabral, C. I., Conetta, D. A. et al. „Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery“. In: *The Annals of thoracic surgery* 78.3 (2004), S. 820–825.
- [20] Mirabel, M., lung, B., Baron, G. et al. „What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?“ In: *European heart journal* 28.11 (2007), S. 1358–1365.
- [21] Ramlawi, B. und Gammie, J. S. „Mitral Valve Surgery: Current Minimally Invasive and Transcatheter Options“. In: *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 12.1 (2016), S. 20–26.
- [22] Khan, F., Winkel, M., Ong, G. et al. „Percutaneous Mitral Edge-to-Edge Repair: State of the Art and a Glimpse to the Future“. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 6.122 (2019), S. 1–7.
- [23] Backer, O. de, Wong, I., Taramasso, M. et al. „Transcatheter mitral valve repair: an overview of current and future devices“. In: *Open heart* 8.1 (2021), e001564 1–12.
- [24] Alfieri, O., Maisano, F., Bonis, M. de et al. „The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122.4 (2001), S. 674–681.
- [25] Alfieri, O., Bonis, M. de und La Canna, G. *Edge-to-Edge Mitral Repair*. Springer International Publishing, 2015. 169 S.
- [26] Bonis, M. de und Alfieri, O. „The edge-to-edge technique for mitral valve repair“. In: *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia* 2.1 (2010), S. 7–17.
- [27] Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D. et al. „Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation“. In: *The New England journal of medicine* 364.15 (2011), S. 1395–1406.

- [28] Feldman, T., Kar, S., Elmariah, S. et al. „Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 66.25 (2015), S. 2844–2854.
- [29] Stone, G. W., Lindenfeld, J. A., Abraham, W. T. et al. „Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure“. In: *New England Journal of Medicine* 379.24 (2018), S. 2307–2318.
- [30] Obadia, J.-F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G. et al. „Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation“. In: *The New England journal of medicine* 379.24 (2018), S. 2297–2306.
- [31] Ailawadi, G., Lim, D. S., Mack, M. J. et al. „One-Year Outcomes After MitraClip for Functional Mitral Regurgitation“. In: *Circulation* 139.1 (2019), S. 37–47.
- [32] Arnold, S. V., Chinnakondepalli, K. M., Spertus, J. A. et al. „Health Status After Transcatheter Mitral-Valve Repair in Heart Failure and Secondary Mitral Regurgitation: COAPT Trial“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 73.17 (2019), S. 2123–2132.
- [33] Grayburn, P. A., Sannino, A. und Packer, M. „Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials“. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 12.2 (2019), S. 353–362.
- [34] Nishimura, R. A. und Bonow, R. O. „Percutaneous Repair of Secondary Mitral Regurgitation - A Tale of Two Trials“. In: *The New England journal of medicine* 379.24 (2018), S. 2374–2376.
- [35] Auricchio, A., Schillinger, W., Meyer, S. et al. „Correction of mitral regurgitation in non-responders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.21 (2011), S. 2183–2189.
- [36] Capodanno, D., Adamo, M., Barbanti, M. et al. „Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair“. In: *American heart journal* 170.1 (2015), S. 187–195.
- [37] Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S. et al. „Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.12 (2013), S. 1052–1061.
- [38] Glower, D. D., Kar, S., Trento, A. et al. „Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64.2 (2014), S. 172–181.
- [39] Monsefi, N., Zierer, A., Khalil, M. et al. „Mitral valve surgery in 6 patients after failed MitraClip therapy“. In: *Texas Heart Institute journal* 41.6 (2014), S. 609–612.
- [40] Kelley, C., Lazkani, M., Farah, J. et al. „Percutaneous mitral valve repair: A new treatment for mitral regurgitation“. In: *Indian heart journal* 68.3 (2016), S. 399–404.
- [41] Rottbauer, W., Kessler, M., Williams, M. et al. Contemporary clinical outcomes with MitraClip (NTR/XTR) system: core-lab echo results from over 1,000 patients - The

- Global EXPAND study. 2020. URL: https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2020/Mitral-interventions-part-2-Global-EXPAND-registry?utm_medium=email&utm_campaign=eblast-abbott-2020-pccourse&utm_content=eblast-abbott-2020-pccourse+CID_6fa4f13a7358858a9ceb89339bca402&utm_source=email&utm_term=WATCH%20SESSION#collapse3 (besucht am 27. 11. 2021).
- [42] lung, B., Armoiry, X., Vahanian, A. et al. „Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years“. In: *European journal of heart failure* 21.12 (2019), S. 1619–1627.
- [43] Geis, N. A., Puls, M., Lubos, E. et al. „Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry“. In: *European journal of heart failure* 20.3 (2018), S. 598–608.
- [44] Amtsblatt der europäischen Union. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2017. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=IT> (besucht am 06. 04. 2021).
- [45] International Organization for Standardization, Hrsg. ISO 5910:2018(E): Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiac valve repair devices. 1. Juni 2018.
- [46] Kaule, S. „Minimalinvasiv implantierbare Herzklappenprothesen – Beiträge zur Beurteilung der Qualitätsparameter und zur hydrodynamischen Charakterisierung von Klappendesigns“. Dissertation. Rostock: Universität Rostock, 2018. 167 S.
- [47] Kunzelman, K. S., Cochran, R. P., Chuong, C. et al. „Finite element analysis of the mitral valve“. In: *The Journal of heart valve disease* 2.3 (1993), S. 326–340.
- [48] Kunzelman, K., Reimink, M. S., Verrier, E. D. et al. „Replacement of mitral valve posterior chordae tendineae with expanded polytetrafluoroethylene suture: a finite element study“. In: *Journal of cardiac surgery* 11.2 (1996), S. 136–145.
- [49] Maisano, F., Redaelli, A., Pennati, G. et al. „The hemodynamic effects of double-orifice valve repair for mitral regurgitation: a 3D computational model“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 15.4 (1999), S. 419–425.
- [50] Einstein, D. R., Kunzelman, K. S., Reinhall, P. G. et al. „Haemodynamic determinants of the mitral valve closure sound: a finite element study“. In: *Medical & biological engineering & computing* 42.6 (2004), S. 832–846.
- [51] Stevanella, M., Krishnamurthy, G., Votta, E. et al. „Mitral leaflet modeling: Importance of in vivo shape and material properties“. In: *Journal of Biomechanics* 44.12 (2011), S. 2229–2235.
- [52] Morgan, A. E., Pantoja, J. L., Weinsaft, J. et al. „Finite Element Modeling of Mitral Valve Repair“. In: *Journal of biomechanical engineering* 138.2 (2016), S. 021009 1–8.
- [53] Watton, P. N., Luo, X. Y., Wang, X. et al. „Dynamic modelling of prosthetic chorded mitral valves using the immersed boundary method“. In: *Journal of Biomechanics* 40.3 (2007), S. 613–626.

- [54] Kunzelman, K. S., Einstein, D. R. und Cochran, R. P. „Fluid-structure interaction models of the mitral valve: function in normal and pathological states“. In: Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences 362.1484 (2007), S. 1393–1406.
- [55] Votta, E., Caiani, E., Veronesi, F. et al. „Mitral valve finite-element modelling from ultrasound data: a pilot study for a new approach to understand mitral function and clinical scenarios“. In: Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences 366.1879 (2008), S. 3411–3434.
- [56] Prot, V., Haaverstad, R. und Skallerud, B. „Finite element analysis of the mitral apparatus: annulus shape effect and chordal force distribution“. In: Biomechanics and modeling in mechanobiology 8.1 (2009), S. 43–55.
- [57] Stevanella, M., Votta, E. und Redaelli, A. „Mitral valve finite element modeling: implications of tissues' nonlinear response and annular motion“. In: Journal of biomechanical engineering 131.12 (2009), S. 121010 1–9.
- [58] Prot, V., Skallerud, B., Sommer, G. et al. „On modelling and analysis of healthy and pathological human mitral valves: two case studies“. In: Journal of the mechanical behavior of biomedical materials 3.2 (2010), S. 167–177.
- [59] Arnoldi, A., Invernizzi, A., Ponzini, R. et al. „Mitral Valve Models Reconstructor: a Python based GUI software in a HPC environment for patient-specific FEM structural analysis“. In: Innovations and Advances in Computer Sciences and Engineering. Hrsg. von Sobh, T. Bd. 3622. Dordrecht: Springer Netherlands, 2010, S. 215–219.
- [60] Yin, M., Luo, X. Y., Wang, T. J. et al. „Effects of flow vortex on a chorded mitral valve in the left ventricle“. In: International journal for numerical methods in biomedical engineering 26.3-4 (2010), S. 381–404.
- [61] Lau, K. D., Diaz, V., Scambler, P. et al. „Mitral valve dynamics in structural and fluid-structure interaction models“. In: Medical engineering & physics 32.9 (2010), S. 1057–1064.
- [62] Lau, K. D. „Numerical Simulation of Mitral Valve Function“. Department of Mechanical Engineering und Centre for Mathematics and Physics in the Life Sciences and Experimental Biology. Dissertation. London: University College London, 2012. 199 S.
- [63] Rim, Y., Laing, S. T., Kee, P. et al. „Evaluation of Mitral Valve Dynamics“. In: JACC: Cardiovascular Imaging 6.2 (2013), S. 263–268.
- [64] Wang, Q. und Sun, W. „Finite element modeling of mitral valve dynamic deformation using patient-specific multi-slices computed tomography scans“. In: Annals of biomedical engineering 41.1 (2013), S. 142–153.
- [65] Xu, C., Jassar, A. S., Nathan, D. P. et al. „Augmented mitral valve leaflet area decreases leaflet stress: a finite element simulation“. In: The Annals of thoracic surgery 93.4 (2012), S. 1141–1145.
- [66] Lee, C.-H., Oomen, P. J. A., Rabbah, J. P. et al. „A High-Fidelity and Micro-anatomically Accurate 3D Finite Element Model for Simulations of Functional Mitral Valve“. In: Functional Imaging and Modeling of the Heart. Hrsg. von Ourselin, S., Rueckert, D. und Smith, N. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, S. 416–424.

- [67] Lee, C.-H., Rabbah, J.-P., Yoganathan, A. P. et al. „On the effects of leaflet microstructure and constitutive model on the closing behavior of the mitral valve“. In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 14.6 (2015), S. 1281–1302.
- [68] Pham, T., Kong, F., Martin, C. et al. „Finite Element Analysis of Patient-Specific Mitral Valve with Mitral Regurgitation“. In: *Cardiovascular engineering and technology* 8.1 (2017), S. 3–16.
- [69] Toma, M., Jensen, M. Ø., Einstein, D. R. et al. „Fluid-Structure Interaction Analysis of Papillary Muscle Forces Using a Comprehensive Mitral Valve Model with 3D Chordal Structure“. In: *Annals of biomedical engineering* 44.4 (2016), S. 942–953.
- [70] Toma, M., Bloodworth, C. H., Pierce, E. L. et al. „Fluid-Structure Interaction Analysis of Ruptured Mitral Chordae Tendineae“. In: *Annals of biomedical engineering* 45.3 (2017), S. 619–631.
- [71] Toma, M., Einstein, D. R., Bloodworth, C. H. et al. „Fluid-structure interaction and structural analyses using a comprehensive mitral valve model with 3D chordal structure“. In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 33.4 (2017), e02815 1–12.
- [72] Gao, H., Feng, L., Qi, N. et al. „A coupled mitral valve-left ventricle model with fluid-structure interaction“. In: *Medical engineering & physics* 47 (2017), S. 128–136.
- [73] Khodaei, S., Fatouraei, N. und Nabaei, M. „Numerical simulation of mitral valve prolapse considering the effect of left ventricle“. In: *Mathematical biosciences* 285 (2017), S. 75–80.
- [74] Mao, W., Caballero, A., McKay, R. et al. „Fully-coupled fluid-structure interaction simulation of the aortic and mitral valves in a realistic 3D left ventricle model“. In: *PLoS one* 12.9 (2017), S. 1–21.
- [75] Caballero, A., Mao, W., McKay, R. et al. „New insights into mitral heart valve prolapse after chordae rupture through fluid-structure interaction computational modeling“. In: *Scientific reports* 8.17306 (2018), S. 1–14.
- [76] Cai, L., Wang, Y., Gao, H. et al. „Some Effects of Different Constitutive Laws on FSI Simulation for the Mitral Valve“. In: *Scientific reports* 9.12753 (2019), S. 1–15.
- [77] Kong, F., Caballero, A., McKay, R. et al. „Finite element analysis of MitraClip procedure on a patient-specific model with functional mitral regurgitation“. In: *Journal of Biomechanics* 104.109730 (2020), S. 1–8.
- [78] Sturla, F., Redaelli, A., Puppini, G. et al. „Functional and Biomechanical Effects of the Edge-to-Edge Repair in the Setting of Mitral Regurgitation: Consolidated Knowledge and Novel Tools to Gain Insight into Its Percutaneous Implementation“. In: *Cardiovascular engineering and technology* 6.2 (2015), S. 117–140.
- [79] Sturla, F., Vismara, R., Jaworek, M. et al. „In vitro and in silico approaches to quantify the effects of the Mitraclip system on mitral valve function“. In: *Journal of Biomechanics* 50 (2017), S. 83–92.
- [80] Zhang, Y., Wang, V. Y., Morgan, A. E. et al. „Mechanical effects of MitraClip on leaflet stress and myocardial strain in functional mitral regurgitation - A finite element modeling study“. In: *PLoS one* 14.10 (2019), S. 1–16.

- [81] Lau, K. D., Díaz-Zuccarini, V., Scambler, P. et al. „Fluid-structure interaction study of the edge-to-edge repair technique on the mitral valve“. In: *Journal of Biomechanics* 44.13 (2011), S. 2409–2417.
- [82] Kamakoti, R., Dabiri, Y., Wang, D. D. et al. „Numerical Simulations of MitraClip Placement: Clinical Implications“. In: *Scientific reports* 9.15823 (2019), S. 1–7.
- [83] Caballero, A., Mao, W., McKay, R. et al. „A Comprehensive Engineering Analysis of Left Heart Dynamics After MitraClip in a Functional Mitral Regurgitation Patient“. In: *Frontiers in physiology* 11.432 (2020), S. 1–17.
- [84] Reimink, M. S., Kunzelman, K. S. und Cochran, R. P. „The effect of chordal replacement suture length on function and stresses in repaired mitral valves: a finite element study“. In: *The Journal of heart valve disease* 5.4 (1996), S. 365–375.
- [85] Ticar, J. M., Gaidulis, G., Veith, K. et al. „Mitral Butterfly: Preclinical Experience of a Novel Chordal Repair Device Using an Artificial Papillary Muscle“. In: *JACC: Basic to Translational Science* 5.10 (2020), S. 1002–1014.
- [86] Rim, Y., Laing, S. T., McPherson, D. D. et al. „Mitral valve repair using ePTFE sutures for ruptured mitral chordae tendineae: a computational simulation study“. In: *Annals of biomedical engineering* 42.1 (2014), S. 139–148.
- [87] Chandran, K. B. und Kim, H. „Computational mitral valve evaluation and potential clinical applications“. In: *Annals of biomedical engineering* 43.6 (2015), S. 1348–1362.
- [88] Govindarajan, V., Mousel, J., Udaykumar, H. S. et al. „Synergy between Diastolic Mitral Valve Function and Left Ventricular Flow Aids in Valve Closure and Blood Transport during Systole“. In: *Scientific reports* 8.6187 (2018), S. 1–14.
- [89] Stevanella, M., Maffessanti, F., Conti, C. A. et al. „Mitral Valve Patient-Specific Finite Element Modeling from Cardiac MRI: Application to an Annuloplasty Procedure“. In: *Cardiovascular engineering and technology* 2.2 (2011), S. 66–76.
- [90] Rim, Y., Choi, A., McPherson, D. D. et al. „Personalized Computational Modeling of Mitral Valve Prolapse: Virtual Leaflet Resection“. In: *PloS one* 10.6 (2015), e0130906 1–15.
- [91] Sturla, F., Onorati, F., Votta, E. et al. „Is it possible to assess the best mitral valve repair in the individual patient? Preliminary results of a finite element study from magnetic resonance imaging data“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148.3 (2014), S. 1025–1034.
- [92] AMBOSS GmbH. Aufbau des Herzens. URL: https://www.amboss.com/de/wissen/Aufbau_des_Herzens (besucht am 11.01.2021).
- [93] Brandes, R., Lang, F. und Schmidt, R. F. *Physiologie des Menschen. mit Pathophysiologie*. 32. Auflage. Springer-Lehrbuch. 2019. 1062 S.
- [94] Zürcher, L. „Simulation der Strömung in der menschlichen Aorta“. Fakultät für Maschinenbau. Dissertation. Karlsruhe: Universität Karlsruhe, 2003. 105 S.
- [95] Schmidt, R. F., Lang, F. und Heckmann, M., Hrsg. *Physiologie des Menschen*. 31. Auflage. Berlin: Springer, 2011. 979 S.

- [96] Kenhub GmbH. Herzklappen. Hrsg. von Rheinländer, A. 2021. URL: <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/herzklappen> (besucht am 17.02.2022).
- [97] Schünke, M., Schulte, E. und Schumacher, U. Prometheus - Lernatlas der Anatomie. Innere Organe. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, 2018. 493 S.
- [98] Perloff, J. K. und Roberts, W. C. „The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation“. In: *Circulation* 46.2 (1972), S. 227–239.
- [99] Zhu, X. *Surgical Atlas of Cardiac Anatomy*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2015. 466 S.
- [100] Greim, C.-A. und Roewer, N., Hrsg. *Transösophageale Echokardiographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2007.
- [101] Muresian, H. „The clinical anatomy of the mitral valve“. In: *Clinical anatomy* 22.1 (2009), S. 85–98.
- [102] Faletra, F. F., Leo, L. A., Paiocchi, V. L. et al. „Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques“. In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 20.8 (2019), S. 843–857.
- [103] Carpentier, A., Adams, D. H. und Filsoufi, F. *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery. From Valve Analysis to Valve Reconstruction*. 1. Auflage. Maryland Heights: Saunders/Elsevier, 2010. 354 S.
- [104] Mitral Valve Repair Center, Hrsg. *Papillary Muscles and the Left Ventricle*. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2022. URL: <https://www.mitralvalverepair.org/papillary-muscles-and-left-ventricle> (besucht am 16.03.2021).
- [105] Levine, R. A., Handschumacher, M. D., Sanfilippo, A. J. et al. „Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse“. In: *Circulation* 80.3 (1989), S. 589–598.
- [106] Flachskampf, F. A. *Kursbuch Echokardiografie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2009. 241 S.
- [107] Dal-Bianco, J. P. und Levine, R. A. „Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography“. In: *Cardiology clinics* 31.2 (2013), S. 151–164.
- [108] Ahmad, R. M., Gillinov, A. M., McCarthy, P. M. et al. „Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation: novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction“. In: *The Annals of thoracic surgery* 78.6 (2004), S. 2063–2068.
- [109] Ormiston, J. A., Shah, P. M., Tei, C. et al. „Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects“. In: *Circulation* 64.1 (1981), S. 113–120.
- [110] Schubert, S. A., Mehaffey, J. H., Charles, E. J. et al. „Mitral Valve Repair: The French Correction Versus the American Correction“. In: *The Surgical clinics of North America* 97.4 (2017), S. 867–888.
- [111] Watanabe, N., Ogasawara, Y., Yamaura, Y. et al. „Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial

- infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study". In: *Circulation* 112.9 Suppl (2005), S. 458–462.
- [112] Mahmood, F., Subramaniam, B., Gorman, J. H. et al. „Three-dimensional echocardiographic assessment of changes in mitral valve geometry after valve repair“. In: *The Annals of thoracic surgery* 88.6 (2009), S. 1838–1844.
- [113] Saremi, F., Sánchez-Quintana, D., Mori, S. et al. „Fibrous Skeleton of the Heart: Anatomic Overview and Evaluation of Pathologic Conditions with CT and MR Imaging“. In: *RadioGraphics* 37.5 (2017), S. 1330–1351.
- [114] Maffessanti, F., Gripari, P., Pontone, G. et al. „Three-dimensional dynamic assessment of tricuspid and mitral annuli using cardiovascular magnetic resonance“. In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 14.10 (2013), S. 986–995.
- [115] Pouch, A. M., Vergnat, M., McGarvey, J. R. et al. „Statistical assessment of normal mitral annular geometry using automated three-dimensional echocardiographic analysis“. In: *The Annals of thoracic surgery* 97.1 (2014), S. 71–77.
- [116] Duplessis, L. A. und Marchand, P. „The anatomy of the mitral valve and its associated structures“. In: *Thorax* 19 (1964), S. 221–227.
- [117] Kunzelman, K. S., Cochran, R. P., Verrier, E. D. et al. „Anatomic basis for mitral valve modelling“. In: *The Journal of heart valve disease* 3.5 (1994), S. 491–496.
- [118] Rabbah, J.-P. M., Saikrishnan, N., Siefert, A. W. et al. „Mechanics of healthy and functionally diseased mitral valves: a critical review“. In: *Journal of biomechanical engineering* 135.021007 (2013), S. 1–16.
- [119] Yacoub, M. H. und Cohn, L. H. „Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part I“. In: *Circulation* 109.8 (2004), S. 942–950.
- [120] Mahmood, F. und Matyal, R. „A quantitative approach to the intraoperative echocardiographic assessment of the mitral valve for repair“. In: *Anesthesia and analgesia* 121.1 (2015), S. 34–58.
- [121] Silbiger, J. J. „Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus“. In: *American heart journal* 164.2 (2012), S. 163–176.
- [122] Ranganathan, N., Lam, J. H. C., Wigle, E. D. et al. „Morphology of the Human Mitral Valve“. In: *Circulation* 41.3 (1970), S. 459–467.
- [123] Alkadhi, H., Desbiolles, L., Stolzmann, P. et al. „Mitral annular shape, size, and motion in normals and in patients with cardiomyopathy: evaluation with computed tomography“. In: *Investigative radiology* 44.4 (2009), S. 218–225.
- [124] Flachskampf, F. A., Chandra, S., Gaddipatti, A. et al. „Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction“. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 13.4 (2000), S. 277–287.
- [125] Dwivedi, G., Mahadevan, G., Jimenez, D. et al. „Reference values for mitral and tricuspid annular dimensions using two-dimensional echocardiography“. In: *Echo research and practice* 1.2 (2014), S. 43–50.

- [126] Jimenez, J. H., Liou, S. W., Padala, M. et al. „A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral valve anterior leaflet“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 134.6 (2007), S. 1562–1568.
- [127] Salgo, I. S., Gorman, J. H., Gorman, R. C. et al. „Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress“. In: *Circulation* 106.6 (2002), S. 711–717.
- [128] Chaput, M., Handschumacher, M. D., Tournoux, F. et al. „Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation“. In: *Circulation* 118.8 (2008), S. 845–852.
- [129] Veronesi, F., Corsi, C., Sugeng, L. et al. „A study of functional anatomy of aortic-mitral valve coupling using 3D matrix transesophageal echocardiography“. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 2.1 (2009), S. 24–31.
- [130] Delgado, V., Tops, L. F., Schuijf, J. D. et al. „Assessment of mitral valve anatomy and geometry with multislice computed tomography“. In: *JACC. Cardiovascular imaging* 2.5 (2009), S. 556–565.
- [131] Kwan, J., Jeon, M.-J., Kim, D.-H. et al. „Does the mitral annulus shrink or enlarge during systole? A real-time 3D echocardiography study“. In: *Journal of Korean medical science* 24.2 (2009), S. 203–208.
- [132] Tang, Z., Fan, Y.-T., Wang, Y. et al. „Mitral Annular and Left Ventricular Dynamics in Atrial Functional Mitral Regurgitation: A Three-Dimensional and Speckle-Tracking Echocardiographic Study“. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 32.4 (2019), S. 503–513.
- [133] Grewal, J., Suri, R., Mankad, S. et al. „Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography“. In: *Circulation* 121.12 (2010), S. 1423–1431.
- [134] Faletra, F. F. und Narula, J. „Imaging of Cardiac Anatomy“. In: *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy*. Hrsg. von Ellenbogen, K. A., Wilkoff, B. L., Kay, G. N. et al. 5. Auflage. Bd. 105. Philadelphia: Elsevier, 2017, S. 15–60.
- [135] Ritchie, J., Warnock, J. N. und Yoganathan, A. P. „Structural characterization of the chordae tendineae in native porcine mitral valves“. In: *The Annals of thoracic surgery* 80.1 (2005), S. 189–197.
- [136] Kanjanauthai, S. und Sharma, G. S. *Mitral Valve Anatomy: Overview, Gross Anatomy, Microscopic Anatomy*. Hrsg. von WebMD LLC. 2015. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1878301-overview#a2> (besucht am 10.02.2022).
- [137] Gross, L. und Kugel, M. A. „Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart“. In: *The American journal of pathology* 7.5 (1931), S. 445–473.
- [138] Chiechi, M. A., Lees, W. M. und Thompson, R. „Functional anatomy of the normal mitral valve“. In: *Journal of Thoracic Surgery* 32.3 (1956), S. 378–398.
- [139] Dal-Bianco, J. P., Beaudoin, J., Handschumacher, M. D. et al. „Basic mechanisms of mitral regurgitation“. In: *The Canadian journal of cardiology* 30.9 (2014), S. 971–981.
- [140] Klues, H. G., Maron, B. J., Dolla, A. L. et al. „Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy“. In: *Circulation* 85.5 (1992), S. 1651–1660.

- [141] Mautner, S. L., Klues, H. G., Mautner, G. C. et al. „Comparison of mitral valve dimensions in adults with valvular aortic stenosis, pure aortic regurgitation and hypertrophic cardiomyopathy“. In: *The American Journal of Cardiology* 71.11 (1993), S. 949–953.
- [142] Sahasakul, Y., Edwards, W. D., Naessens, J. M. et al. „Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: Implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts“. In: *The American Journal of Cardiology* 62.7 (1988), S. 424–430.
- [143] Pham, T., Sulejmani, F., Shin, E. et al. „Quantification and comparison of the mechanical properties of four human cardiac valves“. In: *Acta biomaterialia* 54 (2017), S. 345–355.
- [144] Carpentier, A., Guerinon, J., Deloche, A. et al. „Pathology of the Mitral Valve. Introduction to Plastic and Reconstructive Valve Surgery“. In: *The mitral valve: a pluridisciplinary approach*. Hrsg. von Kalmanson, D. Proceedings of the International Symposium on the Mitral Valve 1. Acton: Publishing Sciences Group, 1976, S. 65–77.
- [145] Carpentier, A., Branchini, B., Cour, J. C. et al. „Congenital malformations of the mitral valve in children“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 72.6 (1976), S. 854–866.
- [146] Carpentier, A. „Cardiac valve surgery - the “French correction”“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 86.3 (1983), S. 323–337.
- [147] Lam, J. H., Ranganathan, N., Wigle, E. D. et al. „Morphology of the human mitral valve. I. Chordae tendineae: a new classification“. In: *Circulation* 41.3 (1970), S. 449–458.
- [148] Gogoladze, G., Dellis, S. L., Donnino, R. et al. „Analysis of the mitral coaptation zone in normal and functional regurgitant valves“. In: *The Annals of thoracic surgery* 89.4 (2010), S. 1158–1161.
- [149] Kramer, K. E., Ross, C. J., Laurence, D. W. et al. „An investigation of layer-specific tissue biomechanics of porcine atrioventricular valve anterior leaflets“. In: *Acta biomaterialia* 96 (2019), S. 368–384.
- [150] Kodigepalli, K. M., Thatcher, K., West, T. et al. „Biology and Biomechanics of the Heart Valve Extracellular Matrix“. In: *Journal of cardiovascular development and disease* 7.57 (2020), S. 1–22.
- [151] McCarthy, K. P., Ring, L. und Rana, B. S. „Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation“. In: *European journal of echocardiography* 11.10 (2010), S. 3–9.
- [152] Kunzelman, K. S., Cochran, R. P., Murphree, S. S. et al. „Differential collagen distribution in the mitral valve and its influence on biomechanical behaviour“. In: *The Journal of heart valve disease* 2.2 (1993), S. 236–244.
- [153] Rausch, M. K., Famaey, N., Shultz, T. O. et al. „Mechanics of the mitral valve: a critical review, an in vivo parameter identification, and the effect of prestrain“. In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 12.5 (2013), S. 1053–1071.

- [154] Kunzelman, K. S. und Cochran, R. P. „Stress/strain characteristics of porcine mitral valve tissue: parallel versus perpendicular collagen orientation“. In: *Journal of cardiac surgery* 7.1 (1992), S. 71–78.
- [155] May-Newman, K. und Yin, F. C. „Biaxial mechanical behavior of excised porcine mitral valve leaflets“. In: *The American journal of physiology* 269.38 (1995), H1319–1327.
- [156] Chen, L., Yin, F. C. und May-Newman, K. „The structure and mechanical properties of the mitral valve leaflet-strut chordae transition zone“. In: *Journal of biomechanical engineering* 126.2 (2004), S. 244–251.
- [157] Grande-Allen, K. J., Barber, J. E., Klatka, K. M. et al. „Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 130.3 (2005), S. 783–790.
- [158] Krishnamurthy, G., Itoh, A., Bothe, W. et al. „Stress-strain behavior of mitral valve leaflets in the beating ovine heart“. In: *Journal of Biomechanics* 42.12 (2009), S. 1909–1916.
- [159] Pham, T. und Sun, W. „Material properties of aged human mitral valve leaflets“. In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 102.8 (2014), S. 2692–2703.
- [160] Khalighi, A. H., Drach, A., Bloodworth, C. H. et al. „Mitral Valve Chordae Tendineae: Topological and Geometrical Characterization“. In: *Annals of biomedical engineering* 45.2 (2017), S. 378–393.
- [161] Bateman, M. G., Quill, J. L., Hill, A. J. et al. „The Anatomy and Function of the Atrioventricular Valves“. In: *Heart Valves. From Design to Clinical Implantation*. Hrsg. von Iazzo, P. A., Bianco, R. W., Hill, A. J. et al. Bd. 46. Boston: Springer, 2013, S. 3–25.
- [162] van Mieghem, N. M., Piazza, N., Anderson, R. H. et al. „Anatomy of the mitral valvular complex and its implications for transcatheter interventions for mitral regurgitation“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 56.8 (2010), S. 617–626.
- [163] Anna, O., Arnoldff, G., Hartungff, C. et al. „Biomechanik und Simulation des Zugverhaltens der Chordae tendineae des menschlichen Herzens“. In: *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 5.4 (1974), S. 209–217.
- [164] Misfeld, M. und Sievers, H.-H. „Heart valve macro- and microstructure“. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 362.1484 (2007), S. 1421–1436.
- [165] Millington-Sanders, C., Meir, A., Lawrence, L. et al. „Structure of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart“. In: *Journal of anatomy* 192.Pt 4 (1998), S. 573–581.
- [166] Lim, K. O., Boughner, D. R. und Smith, C. A. „Dynamic elasticity of human mitral valve chordae tendineae“. In: *Canadian journal of physiology and pharmacology* 55.3 (1977), S. 413–418.
- [167] Tandler, J. und von Bardeleben, K. *Anatomie des Herzens. Handbuch der Anatomie des Menschen: Gefäßsystem*. Jena: Fischer, 1913. 292 S.
- [168] Sokoloff, L., Elster, S. K. und Righthand, N. „Sclerosis of the Chordae Tendineae of the Mitral Valve“. In: *Circulation* 1.4 (1950), S. 782–791.

- [169] Rusted, I. E., Scheifley, C. H. und Edwards, J. E. „Studies of the mitral valve. I. Anatomic features of the normal mitral valve and associated structures“. In: *Circulation* 6.6 (1952), S. 825–831.
- [170] Brock, R. C. „The surgical and pathological anatomy of the mitral valve“. In: *British heart journal* 14.4 (1952), S. 489–513.
- [171] van der Spuy, J. C. „The functional and clinical anatomy of the mitral valve“. In: *British heart journal* 20.4 (1958), S. 471–478.
- [172] Ross, C. J., Zheng, J., Ma, L. et al. „Mechanics and Microstructure of the Atrioventricular Heart Valve Chordae Tendineae: A Review“. In: *Bioengineering* 7.25 (2020), S. 1–15.
- [173] Nielsen, S. L., Soerensen, D. D., Libergren, P. et al. „Miniature C-shaped transducers for chordae tendineae force measurements“. In: *Annals of biomedical engineering* 32.8 (2004), S. 1050–1057.
- [174] Zuo, K., Pham, T., Li, K. et al. „Characterization of biomechanical properties of aged human and ovine mitral valve chordae tendineae“. In: *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 62 (2016), S. 607–618.
- [175] Ziemer, G. und Haverich, A. *Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2010. 883 S.
- [176] Goetz, W. A., Lim, H.-S., Lansac, E. et al. „Anterior mitral basal 'stay' chords are essential for left ventricular geometry and function“. In: *The Journal of heart valve disease* 14.2 (2005), S. 195–202.
- [177] Lim, K. O. und Boughner, D. R. „Scanning electron microscopical study of human mitral valve chordae tendineae“. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 101.5 (1977), S. 236–238.
- [178] Clark, R. E. „Stress-strain characteristics of fresh and frozen human aortic and mitral leaflets and chordae tendineae. Implications for clinical use“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 66.2 (1973), S. 202–208.
- [179] Kunzelman, K. S. und Cochran, R. P. „Mechanical properties of basal and marginal mitral valve chordae tendineae“. In: *ASAIO transactions* 36.3 (1990), S. 405–408.
- [180] Casado, J. A., Diego, S., Ferreño, D. et al. „Determination of the mechanical properties of normal and calcified human mitral chordae tendineae“. In: *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 13 (2012), S. 1–13.
- [181] Gunnal, S. A., Wabale, R. N. und Farooqui, M. S. „Morphological variations of papillary muscles in the mitral valve complex in human cadaveric hearts“. In: *Singapore medical journal* 54.1 (2013), S. 44–48.
- [182] Axel, L. „Papillary muscles do not attach directly to the solid heart wall“. In: *Circulation* 109.25 (2004), S. 3145–3148.
- [183] Ho, S. Y. „Anatomy of the mitral valve“. In: *Heart* 88.Supplement 4 (2002), S. 5–10.
- [184] Saha, A. und Roy, S. „Papillary muscles of left ventricle – Morphological variations and it's clinical relevance“. In: *Indian heart journal* (2018), S. 894–900.
- [185] Berdajs, D., Lajos, P. und Turina, M. I. „A new classification of the mitral papillary muscle“. In: *Medical science monitor* 11.1 (2005), S. 18–21.

- [186] Victor, S. und Nayak, V. M. „Variations in the Papillary Muscles of the Normal Mitral Valve and their Surgical Relevance“. In: *Journal of cardiac surgery* 10.5 (1995), S. 597–607.
- [187] Gheorghitescu, R., Toba, M., Iliescu, D. M. et al. „Anatomical consideration of the number and form of the papillary muscle in the left ventricle“. In: *ARS Medica Tomitana* 22.2 (2016), S. 119–127.
- [188] Hall, J. E. und Guyton, A. C. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th edition. Student consult. Philadelphia: Elsevier, 2016. 1046 S.
- [189] Thiriet, M. *Anatomy and Physiology of the Circulatory and Ventilatory Systems*. Bd. 6. New York: Springer, 2014. 594 S.
- [190] Nauser, T. D. und Stites, S. W. „Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“. In: *American family physician* 63.9 (2001), S. 1789–1798.
- [191] Pironet, A., Dauby, P. C., Paeme, S. et al. „Simulation of left atrial function using a multi-scale model of the cardiovascular system“. In: *PloS one* 8.6 (2014), e65146 1–11.
- [192] Mori, M., Kanzaki, H., Amaki, M. et al. „Impact of reduced left atrial functions on diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from analysis of time-left atrial volume curve determined by two-dimensional speckle tracking“. In: *Journal of cardiology* 57.1 (2011), S. 89–94.
- [193] Reul, H., Talukder, N. und Müller, E. W. „Fluid mechanics of the natural mitral valve“. In: *Journal of Biomechanics* 14.5 (1981), S. 361–372.
- [194] Brandts, A., Bertini, M., van Dijk, E.-J. et al. „Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking“. In: *Journal of magnetic resonance imaging* 33.2 (2011), S. 312–319.
- [195] Seo, J. H., Vedula, V., Abraham, T. et al. „Effect of the mitral valve on diastolic flow patterns“. In: *Physics of Fluids* 26.121901 (2014), S. 1–14.
- [196] Mittal, A. K., Langston, M., Cohn, K. E. et al. „Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study“. In: *Circulation* 44.2 (1971), S. 174–180.
- [197] Rushmer, R. F., Finlayson, B. L. und Nash, A. A. „Movements of the mitral valve“. In: *Circulation research* 4.3 (1956), S. 337–342.
- [198] Henderson, Y. und Johnson, F. E. „Two modes of closure of the heart valves“. In: *Heart* 4 (1912), S. 69–82.
- [199] Kawano, H., Kawai, S., Shirai, T. et al. „Morphological study on vagal innervation in human atrioventricular valves using histochemical method“. In: *Japanese circulation journal* 57.8 (1993), S. 753–759.
- [200] Marron, K., Yacoub, M. H., Polak, J. M. et al. „Innervation of human atrioventricular and arterial valves“. In: *Circulation* 94.3 (1996), S. 368–375.
- [201] Biasi, S. de, Vitellaro-Zuccarello, L. und Blum, I. „Histochemical and ultrastructural study on the innervation of human and porcine atrio-ventricular valves“. In: *Anatomy and embryology* 169.2 (1984), S. 159–165.

- [202] Wit, A. L., Fenoglio, J. J., Hordof, A. J. et al. „Ultrastructure and transmembrane potentials of cardiac muscle in the human anterior mitral valve leaflet“. In: *Circulation* 59.6 (1979), S. 1284–1292.
- [203] Williams, T. H. und Jew, J. Y. „Is the mitral valve passive flap theory overstated? An active valve is hypothesized“. In: *Medical hypotheses* 62.4 (2004), S. 605–611.
- [204] Itoh, A., Krishnamurthy, G., Swanson, J. C. et al. „Active stiffening of mitral valve leaflets in the beating heart“. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 296.6 (2009), S. 1766–1773.
- [205] Lauten, A. und Figulla, H. R. „Mitralstenose“. In: *DGIM Innere Medizin*. Hrsg. von Lehnert, H., Schellong, S. M., Mössner, J. et al. Bd. 82. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015, S. 1–17.
- [206] Steffel, J. und Lüscher, T. F. *Herz-Kreislauf*. 2., überarb. Aufl. Springer-Lehrbuch Module Innere Medizin. Berlin: Springer, 2014. 209 S.
- [207] Cockburn, J., Fragkou, P. und Hildick-Smith, D. „Development of mitral stenosis after single MitraClip insertion for severe mitral regurgitation“. In: *Catheterization and cardiovascular interventions* 83.2 (2014), S. 297–302.
- [208] Singh, G. D., Smith, T. W. und Rogers, J. H. „Mitral stenosis due to dynamic clip-leaflet interaction during the MitraClip procedure: Case report and review of current knowledge“. In: *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 18.4 (2017), S. 287–294.
- [209] Hagendorff, A., Fehske, W., Flachskampf, F. A. et al. „Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“. In: *Der Kardiologe* 14.5 (2020), S. 396–431.
- [210] Bursi, F., Enriquez-Sarano, M., Jacobsen, S. J. et al. „Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review“. In: *The American journal of medicine* 119.2 (2006), S. 103–112.
- [211] Carpentier, A., Chauvaud, S., Fabiani, J. N. et al. „Reconstructive surgery of mitral valve incompetence. Ten-year appraisal“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 79.3 (1980), S. 338–348.
- [212] Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W. und Vahanian, A. „Mitral regurgitation“. In: *The Lancet* 373.9672 (2009), S. 1382–1394.
- [213] Lapp, H. und Krakau, I. *Das Herzkatheterbuch*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014. 520 S.
- [214] Freed, L. A., Levy, D., Levine, R. A. et al. „Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse“. In: *The New England journal of medicine* 341.1 (1999), S. 1–7.
- [215] Parwani, P., Avierinos, J.-F., Levine, R. A. et al. „Mitral Valve Prolapse: Multimodality Imaging and Genetic Insights“. In: *Progress in cardiovascular diseases* 60.3 (2017), S. 361–369.
- [216] Bertrand, P. B., Schwammenthal, E., Levine, R. A. et al. „Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications“. In: *Circulation* 135.3 (2017), S. 297–314.

- [217] Levine, R. A. und Schwammenthal, E. „Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts“. In: *Circulation* 112.5 (2005), S. 745–758.
- [218] Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O. et al. „Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 30.4 (2017), S. 303–371.
- [219] Pflücke, C., Sveric, K. M. und Ibrahim, K. „Update funktionelle Mitralklappeninsuffizienz“. In: *Kardiologie update* 15.4 (2019), S. 319–331.
- [220] Rogers, J. H., Boyd, W. D., Smith, T. W. et al. „Transcatheter Mitral Valve Direct Annuloplasty with the Millipede IRIS Ring“. In: *Interventional cardiology clinics* 8.3 (2019), S. 261–267.
- [221] Seeburger, J., Katus, H. A., Pleger, S. T. et al. „Percutaneous and surgical treatment of mitral valve regurgitation“. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 108.48 (2011), S. 816–821.
- [222] Gaidulis, G. „Numerical modeling of transapical mitral valve repair“. Dissertation. Vilnius: Vilnius Gediminas Technical University, 2019. 120 S.
- [223] Jouan, J. „Mitral valve repair over five decades“. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 4.4 (2015), S. 322–334.
- [224] Carpentier, A. „La valvuloplastie reconstructive. Une nouvelle technique de valvuloplastie mitrale“. In: *La Presse medicale* 77.7 (1969), S. 251–253.
- [225] Seeburger, J., Borger, M. A., Falk, V. et al. „Minimal invasive mitral valve repair for mitral regurgitation: results of 1339 consecutive patients“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 34.4 (2008), S. 760–765.
- [226] Seeburger, J., Borger, M. A., Doll, N. et al. „Comparison of outcomes of minimally invasive mitral valve surgery for posterior, anterior and bileaflet prolapse“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 36.3 (2009), S. 532–538.
- [227] Modi, P., Rodriguez, E., Hargrove, W. C. et al. „Minimally invasive video-assisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137.6 (2009), S. 1481–1487.
- [228] McClure, R. S., Cohn, L. H., Wiegerinck, E. et al. „Early and late outcomes in minimally invasive mitral valve repair: an eleven-year experience in 707 patients“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137.1 (2009), S. 70–75.
- [229] Casselman, F. P., van Slycke, S., Wellens, F. et al. „From classical sternotomy to truly endoscopic mitral valve surgery: a step by step procedure“. In: *Heart, lung & circulation* 12.3 (2003), S. 172–177.
- [230] Rogers, J. H. und Franzen, O. „Percutaneous edge-to-edge MitraClip therapy in the management of mitral regurgitation“. In: *European heart journal* 32.19 (2011), S. 2350–2357.

- [231] Funkat, A., Beckmann, A., Lewandowski, J. et al. „Cardiac surgery in Germany during 2013: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 62.5 (2014), S. 380–392.
- [232] Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J. et al. „Cardiac surgery in Germany during 2012: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 62.1 (2014), S. 5–17.
- [233] Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J. et al. „Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 63.4 (2015), S. 258–269.
- [234] Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 64.6 (2016), S. 462–474.
- [235] Beckmann, A., Funkat, A.-K., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 65.7 (2017), S. 505–518.
- [236] Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 66.8 (2018), S. 608–621.
- [237] Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 67.5 (2019), S. 331–344.
- [238] Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 68.4 (2020), S. 263–276.
- [239] Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J. et al. „German Heart Surgery Report 2020: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery“. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 69.4 (2021), S. 294–307.
- [240] Lewandowski, J. DGTHG-Leistungsstatistik 2020. Hrsg. von Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V., BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit GmbH. 2021. URL: https://www.dgthg.de/sites/default/files/Grafiken-DGTHG-Leistungsstatistik%202020_free-access_0.pdf (besucht am 04.05.2021).
- [241] Shah, M. und Jorde, U. P. „Percutaneous Mitral Valve Interventions (Repair): Current Indications and Future Perspectives“. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 6.88 (2019), S. 1–18.

- [242] Giordano, A., Biondi-Zoccai, G., Finizio, F. et al. „Characteristics and outcomes of MitraClip in octogenarians: Evidence from 1853 patients in the GIOTTO registry“. In: *International journal of cardiology* 342 (2021), S. 65–71.
- [243] Buzzatti, N., Bonis, M. de, Denti, P. et al. „What is a good result after transcatheter mitral repair? Impact of 2+ residual mitral regurgitation“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 151.1 (2016), S. 88–96.
- [244] Yeo, K. K. und Wong, N. „Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair“. In: *Korean circulation journal* 50.11 (2020), S. 961–973.
- [245] Estévez-Loureiro, R., Benito-González, T., Garrote-Coloma, C. et al. „Percutaneous mitral repair: current and future devices“. In: *Annals of Translational Medicine* 8.15 (2020), S. 1–11.
- [246] Condado, J. A., Acquatella, H., Rodriguez, L. et al. „Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case“. In: *Catheterization and cardiovascular interventions* 67.2 (2006), S. 323–325.
- [247] Puls, M. und Schillinger, W. „Kathetergestützte Mitralklappenreparatur mittels Mitra-Clip: Entwicklung, Studienlage und Einsatz im Klinikalltag“. In: *Der Internist* 57.4 (2016), S. 323–331.
- [248] Diagnostics and Interventional Cardiology. Abbott to Acquire Evalve, a Leader in Percutaneous Mitral Valve Repair. 2009. URL: <https://www.dicardiology.com/article/abbott-acquire-evalve-leader-percutaneous-mitral-valve-repair> (besucht am 05. 07. 2021).
- [249] Mauri, L., Foster, E., Glower, D. D. et al. „4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.4 (2013), S. 317–328.
- [250] Kosmidou, I., Lindenfeld, J., Abraham, W. T. et al. „Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With and Without Cardiac Resynchronization Therapy: The COAPT Trial“. In: *Circulation. Heart failure* (2020), S. 600–608.
- [251] Rosa, R. de, Silverio, A., Baldi, C. et al. „Transcatheter Repair of Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure Patients - A Meta-Analysis of 23 Studies on MitraClip Implantation“. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 82.11 (2018), S. 2800–2810.
- [252] Desai, D. und Price, M. J. „Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Primary (Degenerative) Mitral Regurgitation: Registries and Trials“. In: *Interventional cardiology clinics* 8.3 (2019), S. 245–259.
- [253] Feldman, T., Wasserman, H. S., Herrmann, H. C. et al. „Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 46.11 (2005), S. 2134–2140.
- [254] Asch, F. M., Little, S. H., Mackensen, G. B. et al. „Incidence and Standardized Definitions of Mitral Valve Leaflet Adverse Events After Transcatheter Mitral Valve Repair: the EXPAND Study“. In: *EuroIntervention* 17.11 (2021), e932–941.

- [255] Baldus, S., Schillinger, W., Franzen, O. et al. „MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry“. In: *European journal of heart failure* 14.9 (2012), S. 1050–1055.
- [256] Chhatriwalla, A. K., Vemulapalli, S., Holmes, D. R. et al. „Institutional Experience With Transcatheter Mitral Valve Repair and Clinical Outcomes: Insights From the TVT Registry“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 12.14 (2019), S. 1342–1352.
- [257] Lim, Y. und Al-Atabi, M. „Investigation o blood flow through the mitral valve“. In: *Journal of Engineering Science and Technology* (2014), S. 68–78.
- [258] U.S. Food & Drug Administration. Premarket Approval (PMA). 2013. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P100009> (besucht am 04. 07. 2021).
- [259] Praz, F., Grasso, C., Taramasso, M. et al. „Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink“. In: *European heart journal* 40.27 (2019), S. 2189–2193.
- [260] Coats, A. J. S., Anker, S. D., Baumbach, A. et al. „The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC“. In: *European heart journal* (2021), S. 1–16.
- [261] Lim, D. S. Contemporary Outcomes with MitraClip™ (NTR/XTR) System in Primary Mitral Regurgitation: Results from the Global EXPAND Study. Hrsg. von American College of Cardiology. 2020.
- [262] Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S. et al. „Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip-Verfahren“. In: *Der Kardiologe* 7.2 (2013), S. 91–104.
- [263] Gössl, M. und Sorajja, P. „MitraClip patient selection: inclusion and exclusion criteria for optimal outcomes“. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 7.6 (2018), S. 771–775.
- [264] Leurent, G., Auffret, V. und Donal, E. „Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation With the PASCAL Device“. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 13.23 (2020), S. 2779–2781.
- [265] Moonen, A., Simmons, L. A., Plunkett, B. T. et al. „First-in-Human Experience of Transcatheter Mitral Valve Repair With the PASCAL Ace Implant System“. In: *Structural Heart* 5.4 (2021), S. 433–435.
- [266] Praz, F., Spargias, K., Chrissoheris, M. et al. „Compassionate use of the PASCAL transcatheter mitral valve repair system for patients with severe mitral regurgitation: a multicentre, prospective, observational, first-in-man study“. In: *The Lancet* 390.10096 (2017), S. 773–780.
- [267] Webb, J. G., Hensey, M., Szerlip, M. et al. „1-Year Outcomes for Transcatheter Repair in Patients With Mitral Regurgitation From the CLASP Study“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13.20 (2020), S. 2344–2357.

- [268] Mauri, V., Besler, C., Riebisch, M. et al. „German Multicenter Experience With a New Leaflet-Based Transcatheter Mitral Valve Repair System for Mitral Regurgitation“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13.23 (2020), S. 2769–2778.
- [269] Gerçek, M., Roder, F., Rudolph, T. K. et al. „PASCAL mitral valve repair system versus MitraClip: comparison of transcatheter edge-to-edge strategies in complex primary mitral regurgitation“. In: *Clinical research in cardiology* 110 (2021), S. 1890–1899.
- [270] Edwards Lifesciences. Edwards PASCAL TrAnScatheter Valve RePair System Pivotal Clinical Trial (CLASP IID/IIF): A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of Transcatheter Mitral Valve Repair With the Edwards PASCAL Transcatheter Valve Repair System Compared to Abbott MitraClip in Patients With Mitral Regurgitation. Hrsg. von ClinicalTrials.gov. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706833> (besucht am 04.07.2021).
- [271] Swaans, M. J., Bakker, A. L. M., Alipour, A. et al. „Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 7.8 (2014), S. 875–881.
- [272] Velazquez, E. J., Samad, Z., Al-Khalidi, H. R. et al. „The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison“. In: *American heart journal* 170.5 (2015), 1050–1059.e3.
- [273] Giannini, C., Fiorelli, F., Carlo, M. de et al. „Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation“. In: *The American Journal of Cardiology* 117.2 (2016), S. 271–277.
- [274] Adamo, M., Godino, C., Giannini, C. et al. „Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry“. In: *European journal of heart failure* 21.2 (2019), S. 196–204.
- [275] Neuss, M., Schau, T., Schoepp, M. et al. „Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure“. In: *European journal of heart failure* 15.7 (2013), S. 786–795.
- [276] Nickenig, G., Estevez-Loureiro, R., Franzen, O. et al. „Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64.9 (2014), S. 875–884.
- [277] Barth, S., Hautmann, M. B., Arvaniti, E. et al. „Mid-term hemodynamic and functional results after transcatheter mitral valve leaflet repair with the new PASCAL device“. In: *Clinical research in cardiology* 110.5 (2020), S. 628–639.
- [278] Kriebbaum, S. D., Boeder, N. F., Gaede, L. et al. „Mitral valve leaflet repair with the new PASCAL system: early real-world data from a German multicentre experience“. In: *Clinical research in cardiology* 109.5 (2020), S. 549–559.

- [279] Ikenaga, H., Makar, M., Rader, F. et al. „Mechanisms of mitral regurgitation after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip“. In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 21.10 (2020), S. 1131–1143.
- [280] Rahhab, Z., Ren, B., Oei, F. et al. „Mitral Valve Injury After MitraClip Implantation“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 9.18 (2016), S. 185–186.
- [281] Gheorghe, L., Ielasi, A., Rensing, B. J. W. M. et al. „Complications Following Percutaneous Mitral Valve Repair“. In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 6.146 (2019), S. 1–13.
- [282] Nyman, C. B., Mackensen, G. B., Jelacic, S. et al. „Transcatheter Mitral Valve Repair Using the Edge-to-Edge Clip“. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* 31.4 (2018), S. 434–453.
- [283] Tay, E. L. W., Lim, D. S. und Yip, J. „Redo MitraClip mitral valve repair after a late single leaflet detachment“. In: *Catheterization and cardiovascular interventions* 84.1 (2014), S. 160–163.
- [284] Chitsaz, S., Jumean, M., Dayah, T. et al. „Late MitraClip Embolization: A New Cause of ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction“. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 9.11 (2016), S. 1–3.
- [285] Bilge, M., Alsancak, Y., Ali, S. et al. „An extremely rare but possible complication of MitraClip: embolization of clip during follow-up“. In: *Anatolian journal of cardiology* 16.8 (2016), S. 636–638.
- [286] Seeburger, J., Raschpichler, M., Lurz, P. et al. „Late device embolization after transcatheter mitral valve edge-to-edge repair“. In: *European heart journal* 38.16 (2017), S. 1260.
- [287] Altiok, E., Hamada, S., Brehmer, K. et al. „Analysis of procedural effects of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair by 2D and 3D echocardiography“. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 5.6 (2012), S. 748–755.
- [288] Itabashi, Y., Utsunomiya, H., Kubo, S. et al. „Different indicators for postprocedural mitral stenosis caused by single- or multiple-clip implantation after percutaneous mitral valve repair“. In: *Journal of cardiology* 71.4 (2018), S. 336–345.
- [289] Neuss, M., Schau, T., Isotani, A. et al. „Elevated Mitral Valve Pressure Gradient After MitraClip Implantation Deteriorates Long-Term Outcome in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Severe Heart Failure“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10.9 (2017), S. 931–939.
- [290] Chakravarty, T., Makar, M., Patel, D. et al. „Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With the MitraClip G4 System“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13.20 (2020), S. 2402–2414.
- [291] Willits, I., Keltie, K., Belder, M. de et al. „Safety, effectiveness and costs of percutaneous mitral valve repair: A real-world prospective study“. In: *PloS one* 16.5 (2021), e0251463 1–15.
- [292] Halaby, R., Herrmann, H. C., Gertz, Z. M. et al. „Effect of Mitral Valve Gradient After MitraClip on Outcomes in Secondary Mitral Regurgitation: Results From the COAPT Trial“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 14.8 (2021), S. 879–889.

- [293] Patzelt, J., Zhang, Y., Magunia, H. et al. „Improved mitral valve coaptation and reduced mitral valve annular size after percutaneous mitral valve repair (PMVR) using the MitraClip system“. In: *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 19.7 (2018), S. 785–791.
- [294] Giordano, A., Ferraro, P., Finizio, F. et al. „Implantation of one, two or multiple MitraClips for transcatheter mitral valve repair: insights from a 1824-patient multicenter study“. In: *Panminerva medica* (2021).
- [295] Bloodworth, C. H., Pierce, E. L., Kohli, K. et al. „Impact of simulated MitraClip on forward flow obstruction in the setting of mitral leaflet tethering: An in vitro investigation“. In: *Catheterization and cardiovascular interventions* 92.4 (2018), S. 797–807.
- [296] Gooden, S. C.-M., Hatoum, H., Zhang, W. et al. „Multiple MitraClips: The balancing act between pressure gradient and regurgitation“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* (2020), S. 1–11.
- [297] Jeyhani, M., Shahriari, S. und Labrosse, M. „Experimental Investigation of Left Ventricular Flow Patterns After Percutaneous Edge-to-Edge Mitral Valve Repair“. In: *Artificial organs* 42.5 (2018), S. 516–524.
- [298] Jaworek, M., Gelpi, G., Romagnoni, C. et al. „Long-arm Clip for Transcatheter Edge-to-Edge Treatment of Mitral and Tricuspid Regurgitation – Ex-Vivo Beating Heart Study“. In: *Structural Heart* 3.3 (2019), S. 211–219.
- [299] Jensen, M. O., Fontaine, A. A. und Yoganathan, A. P. „Improved in vitro quantification of the force exerted by the papillary muscle on the left ventricular wall: three-dimensional force vector measurement system“. In: *Annals of biomedical engineering* 29.5 (2001), S. 406–413.
- [300] Mejia, J. „The Loading And Function Of The Mitral Valve Under Normal, Pathological And Repair Conditions: An In Vitro Study“. Dissertation. Atlanta: Georgia Institute of Technology, 2006. 212 S.
- [301] Padala, S. M. „Mechanics Of The Mitral Valve After Surgical Repair - An In Vitro Study“. Dissertation. Atlanta: Georgia Institute of Technology, 2010. 483 S.
- [302] Siefert, A. W., Rabbah, J. P. M., Koomalsingh, K. J. et al. „In vitro mitral valve simulator mimics systolic valvular function of chronic ischemic mitral regurgitation ovine model“. In: *The Annals of thoracic surgery* 95.3 (2013), S. 825–830.
- [303] Rabbah, J.-P., Saikrishnan, N. und Yoganathan, A. P. „A novel left heart simulator for the multi-modality characterization of native mitral valve geometry and fluid mechanics“. In: *Annals of biomedical engineering* 41.2 (2013), S. 305–315.
- [304] Lee, C.-H., Amini, R., Sakamoto, Y. et al. „Mitral Valves: A Computational Framework“. In: *Multiscale Modeling in Biomechanics and Mechanobiology*. Hrsg. von De, S., Hwang, W. und Kuhl, E. 1. Aufl. London: Springer, 2015, S. 223–255.
- [305] Kwan, J., Kim, G.-C., Jeon, M.-J. et al. „3D geometry of a normal tricuspid annulus during systole: a comparison study with the mitral annulus using real-time 3D echocardiography“. In: *European journal of echocardiography* 8.5 (2007), S. 375–383.
- [306] Kim, D.-H., Handschumacher, M. D., Levine, R. A. et al. „In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical

- septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction“. In: *Circulation* 122.13 (2010), S. 1298–1307.
- [307] Junqueira, L. C. U., Carneiro, J. und Gratzl, M., Hrsg. *Histologie*. Unter Mitarb. von Mayerhofer, A., Schilling, K., Richter, W. et al. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin, 2005. 479 S.
- [308] Merrill, E. W. „Rheology of blood“. In: *Physiological reviews* 49.4 (1969), S. 863–888.
- [309] Kenner, T. „The measurement of blood density and its meaning“. In: *Basic Research in Cardiology* 84.2 (1989), S. 111–124.
- [310] Ku, D. N. „Blood Flow In Arteries“. In: *Annual Review of Fluid Mechanics* 29.1 (1997), S. 399–434.
- [311] Baskurt, O. K. und Meiselman, H. J. „Blood rheology and hemodynamics“. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 29.5 (2003), S. 435–450.
- [312] Somer, T. und Meiselman, H. J. „Disorders of blood viscosity“. In: *Annals of medicine* 25.1 (1993), S. 31–39.
- [313] Kim, Y., Kim, K. und Park, Y. „Measurement Techniques for Red Blood Cell Deformability: Recent Advances“. In: *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*. Hrsg. von Moschandreaou, T. E. Bd. 10. InTech, 2012.
- [314] Chien, S., Dormandy, J., Ernst, E. et al. *Clinical Hemorheology*. Bd. 74. Dordrecht: Springer, 1987. 392 S.
- [315] Keshavarz-Motamed, Z., Garcia, J. und Kadem, L. „Fluid dynamics of coarctation of the aorta and effect of bicuspid aortic valve“. In: *PloS one* 8.8 (2013), S. 1–14.
- [316] Benard, N., Perrault, R. und Coisne, D. „Computational approach to estimating the effects of blood properties on changes in intra-stent flow“. In: *Annals of biomedical engineering* 34.8 (2006), S. 1259–1271.
- [317] Guivier-Curien, C., Deplano, V. und Bertrand, E. „Validation of a numerical 3-D fluid-structure interaction model for a prosthetic valve based on experimental PIV measurements“. In: *Medical engineering & physics* 31.8 (2009), S. 986–993.
- [318] Ducci, A., Pirisi, F., Tzamtzis, S. et al. „Transcatheter aortic valves produce unphysiological flows which may contribute to thromboembolic events: An in-vitro study“. In: *Journal of Biomechanics* 49.16 (2016), S. 4080–4089.
- [319] Lim, W. L., Chew, Y. T., Chew, T. C. et al. „Particle image velocimetry in the investigation of flow past artificial heart valves“. In: *Annals of biomedical engineering* 22.3 (1994), S. 307–318.
- [320] Herbertson, L. H., Deutsch, S. und Manning, K. B. „Near valve flows and potential blood damage during closure of a bileaflet mechanical heart valve“. In: *Journal of biomechanical engineering* 133.9 (2011), S. 094507 1–7.
- [321] Vita, F. de, Tullio, M. D. de und Verzicco, R. „Numerical simulation of the non-Newtonian blood flow through a mechanical aortic valve“. In: *Theoretical and Computational Fluid Dynamics* 30.1-2 (2016), S. 129–138.
- [322] Al-Azawy, M. G., Turan, A. und Revell, A. „Investigating the impact of non-Newtonian blood models within a heart pump“. In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 33 (2017), e02780 1–18.

- [323] Pohl, M., Wendt, M. O., Werner, S. et al. „In vitro testing of artificial heart valves: comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids“. In: *Artificial organs* 20.1 (1996), S. 37–46.
- [324] Bavo, A. M., Rocatello, G., Iannaccone, F. et al. „Fluid-Structure Interaction Simulation of Prosthetic Aortic Valves: Comparison between Immersed Boundary and Arbitrary Lagrangian-Eulerian Techniques for the Mesh Representation“. In: *PloS one* 11.4 (2016), S. 1–17.
- [325] Carmody, C. J., Burriesci, G., Howard, I. C. et al. „An approach to the simulation of fluid–structure interaction in the aortic valve“. In: *Journal of Biomechanics* 39.1 (2006), S. 158–169.
- [326] Grigioni, M., Daniele, C., Del Gaudio, C. et al. Experimental and computational studies of flow through a bileaflet mechanical heart valve in a realistic aorta. Bd. 03/27. *Rapporti ISTISAN*. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2003. 33 S.
- [327] Grigioni, M., Daniele, C., Del Gaudio, C. et al. „Three-Dimensional Numeric Simulation of Flow Through an Aortic Bileaflet Valve in a Realistic Model of Aortic Root“. In: *ASAIO Journal* 51.3 (2005), S. 176–183.
- [328] Hart, J., Peters, G., Schreurs, P. et al. „Collagen fibers reduce stresses and stabilize motion of aortic valve leaflets during systole“. In: *Journal of Biomechanics* 37.3 (2004), S. 303–311.
- [329] Hsu, M.-C., Kamensky, D., Bazilevs, Y. et al. „Fluid-structure interaction analysis of bioprosthetic heart valves: Significance of arterial wall deformation“. In: *Computational mechanics* 54.4 (2014), S. 1055–1071.
- [330] Leuprecht, A., Kozerke, S., Boesiger, P. et al. „Blood flow in the human ascending aorta: a combined MRI and CFD study“. In: *Journal of Engineering Mathematics* 47.3 (2003), S. 387–404.
- [331] Liu, X., Pu, F., Fan, Y. et al. „A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta: the physiological significance of the helical flow in the aortic arch“. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 297.1 (2009), H 163–170.
- [332] Papaharilaou, Y., Ekaterinaris, J. A., Manousaki, E. et al. „A decoupled fluid structure approach for estimating wall stress in abdominal aortic aneurysms“. In: *Journal of Biomechanics* 40.2 (2007), S. 367–377.
- [333] Shahcheraghi, N., Dwyer, H. A., Cheer, A. Y. et al. „Unsteady and Three-Dimensional Simulation of Blood Flow in the Human Aortic Arch“. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 124.4 (2002), S. 378–387.
- [334] Sturla, F., Votta, E., Stevanella, M. et al. „Impact of modeling fluid-structure interaction in the computational analysis of aortic root biomechanics“. In: *Medical engineering & physics* 35.12 (2013), S. 1721–1730.
- [335] Tullio, M. D. de, Pedrizzetti, G. und Verzicco, R. „On the effect of aortic root geometry on the coronary entry-flow after a bileaflet mechanical heart valve implant. A numerical study“. In: *Acta Mechanica* 216.1-4 (2011), S. 147–163.

- [336] Wu, W., Pott, D., Mazza, B. et al. „Fluid-Structure Interaction Model of a Percutaneous Aortic Valve: Comparison with an In Vitro Test and Feasibility Study in a Patient-Specific Case“. In: *Annals of biomedical engineering* 44.2 (2016), S. 590–603.
- [337] Kuehnel, R.-U., Puchner, R., Pohl, A. et al. „Characteristic resistance curves of aortic valve substitutes facilitate individualized decision for a particular type“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 27.3 (2005), S. 450–455.
- [338] Rahmani, B., Tzamtzis, S., Sheridan, R. et al. „In Vitro Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE)“. In: *Journal of cardiovascular translational research* 10.2 (2017), S. 104–115.
- [339] Sedaghat, A., Sinning, J.-M., Werner, N. et al. „In vitro hydrodynamic and acute clinical performance of a novel self-expanding transcatheter heart valve in various surgical bioprostheses“. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13.17 (2018), S. 2014–2017.
- [340] Azadani, A. N., Reardon, M., Simonato, M. et al. „Effect of transcatheter aortic valve size and position on valve-in-valve hemodynamics: An in vitro study“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 153.6 (2017), 1303–1315.e1.
- [341] Stock, S., Scharfschwerdt, M., Meyer-Saraei, R. et al. „In vitro coronary flow after transcatheter aortic valve-in-valve implantation: A comparison of 2 valves“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 153.2 (2017), 255–263.e1.
- [342] Giese, D., Weiss, K., Baeßler, B. et al. „In vitro evaluation of flow patterns and turbulent kinetic energy in trans-catheter aortic valve prostheses“. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 31.1 (2018), S. 165–172.
- [343] Azadani, A. N., Jaussaud, N., Matthews, P. B. et al. „Energy loss due to paravalvular leak with transcatheter aortic valve implantation“. In: *The Annals of thoracic surgery* 88.6 (2009), S. 1857–1863.
- [344] Vu, V., Rossini, L., Montes, R. et al. „Mitral Valve Prosthesis Design Affects Hemodynamic Stasis and Shear In The Dilated Left Ventricle“. In: *Annals of biomedical engineering* 47.5 (2019), S. 1265–1280.
- [345] Yoganathan, A. P., Corcoran, W. H. und Harrison, E. C. „Pressure drops across prosthetic aortic heart valves under steady and pulsatile flow—In vitro measurements“. In: *Journal of Biomechanics* 12.2 (1979), S. 153–164.
- [346] Werner, S., Wendt, M. O., Schichl, K. et al. „Testung hydrodynamischer Eigenschaften von Herzklappenprothesen mit einem neuen Prüfstand“. In: *Biomedizinische Technik* 39.9 (1994), S. 204–210.
- [347] Maidment, D. R., Hrsg. *Handbook of hydrology*. New York: McGraw-Hill, 1993. 1424 S.
- [348] Kestin, J., Khalifa, H. E. und Correia, R. J. „Tables of the dynamic and kinematic viscosity of aqueous NaCl solutions in the temperature range 20–150°C and the pressure range 0.1–35 MPa“. In: *Journal of Physical and Chemical Reference Data* 10.1 (1981), S. 71–88.

- [349] Sakai, T., Okita, Y., Ueda, Y. et al. „Distance between mitral anulus and papillary muscles: Anatomic study in normal human hearts“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 118.4 (1999), S. 636–641.
- [350] Yoganathan, A. P., Fogel, M., Gamble, S. et al. „A new paradigm for obtaining marketing approval for pediatric-sized prosthetic heart valves“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 146.4 (2013), S. 879–886.
- [351] Friedberg, M. K. und Silverman, N. H. „Cardiac ventricular diastolic and systolic duration in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy“. In: *The American Journal of Cardiology* 97.1 (2006), S. 101–105.
- [352] Husmann, L., Leschka, S., Desbiolles, L. et al. „Coronary artery motion and cardiac phases: dependency on heart rate – implications for CT image reconstruction“. In: *Radiology* 245.2 (2007), S. 567–576.
- [353] Bazan, O. und Ortiz, J. P. „Duration of Systole and Diastole for Hydrodynamic Testing of Prosthetic Heart Valves: Comparison Between ISO 5840 Standards and in vivo Studies“. In: *Brazilian journal of cardiovascular surgery* 31.2 (2016), S. 171–173.
- [354] Chung, C. S., Karamanoglu, M. und Kovács, S. J. „Duration of diastole and its phases as a function of heart rate during supine bicycle exercise“. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 287.5 (2004), H 2003–2008.
- [355] Vedel, A. G., Holmgaard, F., Rasmussen, L. S. et al. „Perfusion Pressure Cerebral Infarct (PPCI) trial - the importance of mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral complications after cardiac surgery: study protocol for a randomised controlled trial“. In: *Trials* 17.1 (2016), S. 247.
- [356] Lassen, N. A. „Cerebral blood flow and oxygen consumption in man“. In: *Physiological reviews* 39.2 (1959), S. 183–238.
- [357] Sanders, R. C., Zaritsky, A. und McNiece-Redwine, K. „Hypertension in the Pediatric Intensive Care Unit“. In: *Pediatric critical care*. Hrsg. von Fuhrman, B. P. 4. Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011, S. 1043–1057.
- [358] International Organization for Standardization, Hrsg. *Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses – Part 3: Heart valve substitutes implanted by transcatheter techniques*. Version 2. Geneva, 2021.
- [359] Flachskampf, F. A. *Kursbuch Echokardiografie*. 6. Auflage. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, 2017. 321 S.
- [360] Firstenberg, M. S., Vandervoort, P. M., Greenberg, N. L. et al. „Noninvasive estimation of transmitral pressure drop across the normal mitral valve in humans: importance of convective and inertial forces during left ventricular filling“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36.6 (2000), S. 1942–1949.
- [361] Morovati, V. und Dargazany, R. „Micro-mechanical modeling of the stress softening in double-network hydrogels“. In: *International Journal of Solids and Structures* 164 (2019), S. 1–11.
- [362] Mullins, L. „Softening of Rubber by Deformation“. In: *Rubber Chemistry and Technology* 42.1 (1969), S. 339–362.

- [363] Marckmann, G., Verron, E., Gornet, L. et al. „A theory of network alteration for the Mullins effect“. In: *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 50.9 (2002), S. 2011–2028.
- [364] Feldman, T. und Young, A. „Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63.20 (2014), S. 2057–2068.
- [365] Katz, W. E., Conrad Smith, A. J., Crock, F. W. et al. „Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure“. In: *Cardiovascular diagnosis and therapy* 7.6 (2017), S. 616–632.
- [366] Prescott, B., Abunassar, C. J., Baxevanakis, K. P. et al. „Computational evaluation of mitral valve repair with MitraClip“. In: *Vessel Plus* 3.13 (2019), S. 1–10.
- [367] Sigloch, H. *Technische Fluidmechanik*. 10. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. 592 S.
- [368] Praz, F., Braun, D., Unterhuber, M. et al. „Edge-to-Edge Mitral Valve Repair With Extended Clip Arms: Early Experience From a Multicenter Observational Study“. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 12.14 (2019), S. 1356–1365.
- [369] Franzen, O., van der Heyden, J., Baldus, S. et al. „MitraClip therapy in patients with end-stage systolic heart failure“. In: *European journal of heart failure* 13.5 (2011), S. 569–576.
- [370] Adamo, M., Chiari, E., Curello, S. et al. „Mitraclip therapy in patients with functional mitral regurgitation and missing leaflet coaptation: is it still an exclusion criterion?“ In: *European journal of heart failure* 18.10 (2016), S. 1278–1286.
- [371] Berardini, A., Biagini, E., Saia, F. et al. „Percutaneous mitral valve repair: The last chance for symptoms improvement in advanced refractory chronic heart failure?“ In: *International journal of cardiology* 228 (2017), S. 191–197.
- [372] Melisurgo, G., Ajello, S., Pappalardo, F. et al. „Afterload mismatch after MitraClip insertion for functional mitral regurgitation“. In: *The American Journal of Cardiology* 113.11 (2014), S. 1844–1850.
- [373] Azzalini, L., Millán, X., Khan, R. et al. „Impact of left ventricular function on clinical outcomes of functional mitral regurgitation patients undergoing transcatheter mitral valve repair“. In: *Catheterization and cardiovascular interventions* 88.7 (2016), S. 1124–1133.
- [374] Matsumoto, T., Nakamura, M., Yeow, W.-L. et al. „Impact of pulmonary hypertension on outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing percutaneous edge-to-edge repair“. In: *The American Journal of Cardiology* 114.11 (2014), S. 1735–1739.
- [375] Conradi, L., Treede, H., Rudolph, V. et al. „Surgical or percutaneous mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: comparison of patient characteristics and clinical outcomes“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 44.3 (2013), S. 490–496.

- [376] Rudolph, V., Lubos, E., Schlüter, M. et al. „Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients“. In: *European journal of heart failure* 15.7 (2013), S. 796–807.
- [377] Schäfer, U., Maisano, F., Butter, C. et al. „Impact of Preprocedural Left Ventricular Ejection Fraction on 1-Year Outcomes After MitraClip Implantation (from the ACCESS-EU Phase I, a Prospective, Multicenter, Nonrandomized Postapproval Study of the MitraClip Therapy in Europe)“. In: *The American Journal of Cardiology* 118.6 (2016), S. 873–880.
- [378] Hart, J de. „Fluid-structure interaction in the aortic heart valve : a three-dimensional computational analysis“. Dissertation. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven, 2002. 140 S.
- [379] Mao, W., Li, K. und Sun, W. „Fluid-Structure Interaction Study of Transcatheter Aortic Valve Dynamics Using Smoothed Particle Hydrodynamics“. In: *Cardiovascular engineering and technology* 7.4 (2016), S. 374–388.
- [380] Stiehm, M. „Numerische Simulation der Durchströmung koronarer Stents. Untersuchung der Einflussparameter für das Restenosepotential“. Dissertation. Rostock: Universität Rostock, 2014. 127 S.
- [381] Luraghi, G., Wu, W., Gaetano, F. de et al. „Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation?“ In: *Journal of Biomechanics* 58 (2017), S. 45–51.
- [382] Dwyer, H. A., Matthews, P. B., Azadani, A. et al. „Computational fluid dynamics simulation of transcatheter aortic valve degeneration“. In: *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 9.2 (2009), S. 301–308.
- [383] Nicosia, M. A., Cochran, R. P., Einstein, D. R. et al. „A coupled fluid-structure finite element model of the aortic valve and root“. In: *The Journal of heart valve disease* 12.6 (2003), S. 781–789.
- [384] Gunning, P. S., Vaughan, T. J. und McNamara, L. M. „Simulation of self expanding transcatheter aortic valve in a realistic aortic root: implications of deployment geometry on leaflet deformation“. In: *Annals of biomedical engineering* 42.9 (2014), S. 1989–2001.
- [385] U.S. Food and Drug Administration, Hrsg. *Advancing Regulatory Science at FDA: A Strategic Plan*. 2011.
- [386] Kunzelman, K. S., Reimink, M. S. und Cochran, R. P. „Annular dilatation increases stress in the mitral valve and delays coaptation: a finite element computer model“. In: *Cardiovascular Surgery* 5.4 (1997), S. 427–434.
- [387] Kunzelman, K. S., Quick, D. W. und Cochran, R. P. „Altered collagen concentration in mitral valve leaflets: biochemical and finite element analysis“. In: *The Annals of thoracic surgery* 66.6 (1998), S. 198–205.
- [388] Dal Pan, F., Donzella, G., Fucci, C. et al. „Structural effects of an innovative surgical technique to repair heart valve defects“. In: *Journal of Biomechanics* 38.12 (2005), S. 2460–2471.

- [389] Barber, J. E., Kasper, F. K., Ratliff, N. B. et al. „Mechanical properties of myxomatous mitral valves“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122.5 (2001), S. 955–962.
- [390] Prot, V., Skallerud, B. und Holzapfel, G. A. „Transversely isotropic membrane shells with application to mitral valve mechanics. Constitutive modelling and finite element implementation“. In: *International journal for numerical methods in engineering* 71.8 (2007), S. 987–1008.
- [391] Mansi, T., Voigt, I., Georgescu, B. et al. „An integrated framework for finite-element modeling of mitral valve biomechanics from medical images: application to MitralClip intervention planning“. In: *Medical image analysis* 16.7 (2012), S. 1330–1346.
- [392] Ge, L., Morrel, W. G., Ward, A. et al. „Measurement of mitral leaflet and annular geometry and stress after repair of posterior leaflet prolapse: virtual repair using a patient-specific finite element simulation“. In: *The Annals of thoracic surgery* 97.5 (2014), S. 1496–1503.
- [393] Conti, C. A., Stevanella, M., Maffessanti, F. et al. „Mitral valve modelling in ischemic patients: Finite element analysis from cardiac magnetic resonance imaging“. In: *2010 Computing in Cardiology*, S. 1059–1062.
- [394] Sturla, F., Onorati, F., Puppini, G. et al. „Dynamic and quantitative evaluation of degenerative mitral valve disease: a dedicated framework based on cardiac magnetic resonance imaging“. In: *Journal of thoracic disease* 9.Suppl 4 (2017), S. 225–238.
- [395] Morgan, A. E., Wozniak, C. J., Gulati, S. et al. „Association of Uneven MitraClip Application and Leaflet Stress in a Finite Element Model“. In: *JAMA surgery* 152.1 (2017), S. 111–114.
- [396] King, M. J., Corden, J., David, T. et al. „A three-dimensional, time-dependent analysis of flow through a bileaflet mechanical heart valve: Comparison of experimental and numerical results“. In: *Journal of Biomechanics* 29.5 (1996), S. 609–618.
- [397] Bluestein, D., Rambod, E. und Gharib, M. „Vortex shedding as a mechanism for free emboli formation in mechanical heart valves“. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 122.2 (2000), S. 125–134.
- [398] Bluestein, D., Li, Y. M. und Krukenkamp, I. B. „Free emboli formation in the wake of bi-leaflet mechanical heart valves and the effects of implantation techniques“. In: *Journal of Biomechanics* 35.12 (2002), S. 1533–1540.
- [399] Khalafvand, S. S., Zhong, L. und Ng, E. Y. K. „Three-dimensional CFD/MRI modeling reveals that ventricular surgical restoration improves ventricular function by modifying intraventricular blood flow“. In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 30.10 (2014), S. 1044–1056.
- [400] Vellguth, K., Brüning, J., Goubergrits, L. et al. „Development of a modeling pipeline for the prediction of hemodynamic outcome after virtual mitral valve repair using image-based CFD“. In: *International journal of computer assisted radiology and surgery* 13.11 (2018), S. 1795–1805.
- [401] Collia, D., Zovatto, L. und Pedrizzetti, G. „Analysis of mitral valve regurgitation by computational fluid dynamics“. In: *APL bioengineering* 3 (2019), S. 036105 1–10.

- [402] Ge, L., Jones, S. C., Sotiropoulos, F. et al. „Numerical simulation of flow in mechanical heart valves: grid resolution and the assumption of flow symmetry“. In: *Journal of Biomechanical Engineering* 125.5 (2003), S. 709–718.
- [403] Chnafa, C., Mendez, S. und Nicoud, F. „Image-based large-eddy simulation in a realistic left heart“. In: *Computers & Fluids* 94.1 (2014), S. 173–187.
- [404] Su, B., Tan, R. S., Le Tan, J. et al. „Cardiac MRI based numerical modeling of left ventricular fluid dynamics with mitral valve incorporated“. In: *Journal of Biomechanics* 49.7 (2016), S. 1199–1205.
- [405] Khalafvand, S. S., Xu, F., Westenberg, J. et al. „Intraventricular blood flow with a fully dynamic mitral valve model“. In: *Computers in biology and medicine* 104 (2019), S. 197–204.
- [406] Peskin, C. S. „Flow patterns around heart valves: A numerical method“. In: *Journal of computational physics* 10.2 (1972), S. 252–271.
- [407] Peskin, C. S. „Numerical analysis of blood flow in the heart“. In: *Journal of computational physics* 25.3 (1977), S. 220–252.
- [408] Peskin, C. S. und McQueen, D. M. „Modeling prosthetic heart valves for numerical analysis of blood flow in the heart“. In: *Journal of computational physics* 37.1 (1980), S. 113–132.
- [409] Peskin, C. S. „The immersed boundary method“. In: *Acta Numerica* 11 (2002), S. 479–517.
- [410] Toma, M., Einstein, D. R., Kohli, K. et al. „Effect of Edge-to-Edge Mitral Valve Repair on Chordal Strain: Fluid-Structure Interaction Simulations“. In: *Biology* 9.173 (2020), S. 1–12.
- [411] David, T. E., Ivanov, J., Armstrong, S. et al. „A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse“. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 130.5 (2005), S. 1242–1249.
- [412] Schoen, F. J. und Levy, R. J. „Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention“. In: *The Annals of thoracic surgery* 79.3 (2005), S. 1072–1080.
- [413] Dal-Bianco, J. P., Aikawa, E., Bischoff, J. et al. „Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation“. In: *Circulation* 120.4 (2009), S. 334–342.
- [414] Lucy, L. B. „A numerical approach to the testing of the fission hypothesis“. In: *The Astronomical Journal* 82.12 (1977), S. 1013–1024.
- [415] Gingold, R. A. und Monaghan, J. J. „Smoothed particle hydrodynamics: theory and application to non-spherical stars“. In: *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society* 181.3 (1977), S. 375–389.
- [416] Monaghan, J. J. „An introduction to SPH“. In: *Computer Physics Communications* 48.1 (1988), S. 89–96.
- [417] Höfler, C. „Entwicklung eines Smoothed Particle Hydrodynamics (SPH) Codes zur numerischen Vorhersage des Primärzerfalls an Brennstoffeinspritzdüsen“. Fakultät

- für Maschinenbau. Dissertation. Karlsruhe: Karlsruher Institut für Technologien, 2013. 183 S.
- [418] Cerrolaza, M., Shefelbine, S. J. und Garzón-Alvarado, D., Hrsg. Numerical methods and advanced simulation in biomechanics and biological processes. London: Elsevier, 2018. 442 S.
- [419] Morris, J. P., Fox, P. J. und Zhu, Y. „Modeling Low Reynolds Number Incompressible Flows Using SPH“. In: Journal of computational physics 136.1 (1997), S. 214–226.
- [420] Monaghan, J. J. „Smoothed Particle Hydrodynamics“. In: Annual Review of Astronomy and Astrophysics 30.1 (1992), S. 543–574.
- [421] Abaqus/CAE 2021. Version 2020_03_06. Dassault Systèmes Simulia Corp., 2020.
- [422] Liu, M. B., Liu, G. R. und Zong, Z. „An overview on Smoothed Particle Hydrodynamics“. In: International Journal of Computational Methods 05.01 (2008), S. 135–188.
- [423] Violeau, D. Fluid Mechanics and the SPH Method. Oxford: Oxford University Press, 2012. 616 S.
- [424] Brandl, A. „Kollisionen protoplanetarer Akkretionsscheiben“. Dissertation. München: Ludwig-Maximilians-Universität München, 1999. 134 S.
- [425] Anderson, J. D. Computational fluid dynamics. The basics with applications. New York: McGraw-Hill, 1995. 547 S.
- [426] Zienkiewicz, O. C., Zhu, J. Z. und Taylor, R. L. The finite element method: Its basis and fundamentals. 6. Auflage. Oxford: Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005. 733 S.
- [427] Liu, G.-R., Liu, G. R. und Quek, S. S. Finite element method. A practical course. 1. publ. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003. 348 S.
- [428] Einstein, D. R., Del Pin, F., Jiao, X. et al. „Fluid-Structure Interactions of the Mitral Valve and Left Heart: Comprehensive Strategies, Past, Present and Future“. In: International journal for numerical methods in engineering 26.3-4 (2010), S. 348–380.
- [429] Stommel, M., Stojek, M. und Korte, W. FEM zur Berechnung von Kunststoff- und Elastomerbauteilen. 2. Auflage. München: Hanser, 2018. 494 S.
- [430] Marom, G. „Numerical Methods for Fluid–Structure Interaction Models of Aortic Valves“. In: Archives of Computational Methods in Engineering 22.4 (2015), S. 595–620.
- [431] Kleis, S. J. und Sanchez, L. A. „Dependence of speed of sound on salinity and temperature in concentrated NaCl solutions“. In: Solar Energy 45.4 (1990), S. 201–206.
- [432] Monaghan, J. J. „Smoothed Particle Hydrodynamics and Its Diverse Applications“. In: Annual Review of Fluid Mechanics 44.1 (2012), S. 323–346.
- [433] Deutsches Institut für Normung e. V., Hrsg. Kunststoffe – Bestimmung der Zugeigenschaften – Teil 2: Prüfbedingungen für Form- und Extrusionsmassen. Berlin: Beuth Verlag GmbH, 2012.
- [434] Gottstein, G. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. 642 S.
- [435] Gao, H., Qi, N., Feng, L. et al. „Modelling mitral valvular dynamics-current trend and future directions“. In: International journal for numerical methods in biomedical engineering 33.10 (2017), e2858 1–15.

- [436] Mathews, D. T., Birney, Y. A., Cahill, P. A. et al. „Mechanical and Morphological Characteristics of Poly(vinyl alcohol)/Chitosan Hydrogels“. In: *Journal of Applied Polymer Science* 109.2 (2008), S. 1129–1137.
- [437] Sasson, A., Patchornik, S., Eliasy, R. et al. „Hyperelastic mechanical behavior of chitosan hydrogels for nucleus pulposus replacement-experimental testing and constitutive modeling“. In: *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 8 (2012), S. 143–153.
- [438] Agnelli, S., Baldi, F., Bignotti, F. et al. „Fracture characterization of hyperelastic polyacrylamide hydrogels“. In: *Engineering Fracture Mechanics* 203 (2018), S. 54–65.
- [439] Westphal-Kay, B. „Festigkeits- und Verformungsverhalten von Fugendichtstoffen im Kreuzfugbereich“. Dissertation. Berlin: Technische Universität Berlin, 2006. 156 S.
- [440] Rust, W. *Nichtlineare Finite-Elemente-Berechnungen mit ANSYS Workbench. Strukturmechanik: Kontakt, Material, große Verformungen*. Wiesbaden und Heidelberg: Springer Vieweg, 2020. 269 S.
- [441] Arruda, E. M. und Boyce, M. C. „A three-dimensional constitutive model for the large stretch behavior of rubber elastic materials“. In: *Journal of the Mechanics and Physics of Solids* 41.2 (1993), S. 389–412.
- [442] Quick, D. W., Kunzelman, K. S., Kneebone, J. M. et al. „Collagen synthesis is upregulated in mitral valves subjected to altered stress“. In: *ASAIO Journal* 43.3 (1997), S. 181–186.
- [443] Guo, Y., He, Y., Zhang, Y. et al. „Assessment of the mitral valve coaptation zone with 2D and 3D transesophageal echocardiography before and after mitral valve repair“. In: *Journal of thoracic disease* 10.1 (2018), S. 283–290.
- [444] Noack, T., Kiefer, P., Mallon, L. et al. „Changes in dynamic mitral valve geometry during percutaneous edge–edge mitral valve repair with the MitraClip system“. In: *Journal of Echocardiography* 17.2 (2019), S. 84–94.
- [445] Biaggi, P., Felix, C., Gruner, C. et al. „Assessment of mitral valve area during percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: comparison of different echocardiographic methods“. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 6.6 (2013), S. 1032–1040.
- [446] Colli, A., Manzan, E., Aidietis, A. et al. „An early European experience with transapical off-pump mitral valve repair with NeoChord implantation“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 54.3 (2018), S. 460–466.
- [447] Dudi, Y., Brownlee, A. und Ruiz, C. E. „The spectrum of transcatheter mitral valve replacement devices“. In: *The Journal of cardiovascular surgery* 57.3 (2016), S. 393–400.
- [448] Feldman, T. und Goar, F. S. *Percutaneous Mitral Leaflet Repair. MitraClip Therapy for Mitral Regurgitation*. Boca Raton: Taylor & Francis, 2012. 625 S.
- [449] Schofer, J., Siminiak, T., Haude, M. et al. „Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study“. In: *Circulation* 120.4 (2009), S. 326–333.

- [450] Siminiak, T., Wu, J. C., Haude, M. et al. „Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial“. In: *European journal of heart failure* 14.8 (2012), S. 931–938.
- [451] Lipiecki, J., Siminiak, T., Sievert, H. et al. „Coronary sinus-based percutaneous annuloplasty as treatment for functional mitral regurgitation: the TITAN II trial“. In: *Open heart* 3 (2016), e000411 1–8.
- [452] Witte, K. K., Lipiecki, J., Siminiak, T. et al. „The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation“. In: *JACC. Heart failure* 7.11 (2019), S. 945–955.
- [453] Rogers, J. H., Thomas, M., Morice, M.-C. et al. „Treatment of Heart Failure With Associated Functional Mitral Regurgitation Using the ARTO System: Initial Results of the First-in-Human MAVERIC Trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial)“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 8.8 (2015), S. 1095–1104.
- [454] Park, Y.-H., Chon, M.-K., Lederman, R. J. et al. „Mitral Loop Cerclage Annuloplasty for Secondary Mitral Regurgitation: First Human Results“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10.6 (2017), S. 597–610.
- [455] Messika-Zeitoun, D., Nickenig, G., Latib, A. et al. „Transcatheter mitral valve repair for functional mitral regurgitation using the Cardioband system: 1 year outcomes“. In: *European heart journal* 40.5 (2019), S. 466–472.
- [456] Nickenig, G., Hammerstingl, C., Schueler, R. et al. „Transcatheter Mitral Annuloplasty in Chronic Functional Mitral Regurgitation: 6-Month Results With the Cardioband Percutaneous Mitral Repair System“. In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 9.19 (2016), S. 2039–2047.
- [457] Nickenig, G., Schueler, R., Dager, A. et al. „Treatment of Chronic Functional Mitral Valve Regurgitation With a Percutaneous Annuloplasty System“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 67.25 (2016), S. 2927–2936.
- [458] Rogers, J. H., Boyd, W. D., Smith, T. W. R. et al. „Transcatheter Annuloplasty for Mitral Regurgitation with an Adjustable Semi-Rigid Complete Ring: Initial Experience with the Millipede IRIS Device“. In: *Structural Heart* 2.1 (2018), S. 43–50.
- [459] Gammie, J. S., Bartus, K., Gackowski, A. et al. „Beating-Heart Mitral Valve Repair Using a Novel ePTFE Cordal Implantation Device: A Prospective Trial“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71.1 (2018), S. 25–36.
- [460] Wang, S., Meng, X., Luo, Z. et al. „Transapical Beating-Heart Mitral Valve Repair Using a Novel Artificial Chordae Implantation System“. In: *The Annals of thoracic surgery* 106.5 (2018), e265–e267.
- [461] Sorajja, P., Moat, N., Badhwar, V. et al. „Initial Feasibility Study of a New Transcatheter Mitral Prosthesis: The First 100 Patients“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 73.11 (2019), S. 1250–1260.
- [462] Bapat, V., Lim, Z. Y., Boix, R. et al. „The Edwards Fortis transcatheter mitral valve implantation system“. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 11 (2015), W 73–75.

- [463] Søndergaard, L., Backer, O. de, Franzen, O. W. et al. „First-in-Human Case of Transfemoral CardiAQ Mitral Valve Implantation“. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 8.7 (2015), e002135 1–5.
- [464] Cheung, A., Stub, D., Moss, R. et al. „Transcatheter mitral valve implantation with Tiara bioprosthesis“. In: *EuroIntervention* 10 (2014), S. 115–119.
- [465] Cheung, A., Webb, J., Verheye, S. et al. „Short-term results of transapical transcatheter mitral valve implantation for mitral regurgitation“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 64.17 (2014), S. 1814–1819.
- [466] Cheung, A. „Early experience of TIARA transcatheter mitral valve replacement system“. In: *Annals of cardiothoracic surgery* 7.6 (2018), S. 787–791.
- [467] Bapat, V., Rajagopal, V., Meduri, C. et al. „Early Experience With New Transcatheter Mitral Valve Replacement“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71.1 (2018), S. 12–21.
- [468] Barbanti, M., Piazza, N., Mangiafico, S. et al. „Transcatheter Mitral Valve Implantation Using the HighLife System“. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10.16 (2017), S. 1662–1670.
- [469] Modine, T., Vahl, T. P., Khalique, O. K. et al. „First-in-Human Implant of the Cephea Transseptal Mitral Valve Replacement System“. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 12.9 (2019), e008003 1–5.
- [470] Goel, S. S., Zuck, V., Christy, J. et al. „Transcatheter Mitral Valve Therapy With Novel Supra-Annular AltaValve“. In: *JACC: Case Reports* 1.5 (2019), S. 761–764.
- [471] Cerny, S., Benesova, M., Skalsky, I. et al. „Persistent reduction of mitral regurgitation by implantation of a transannular mitral bridge: durability and effectiveness of the repair at 2 years-results of a prospective trial“. In: *European journal of cardio-thoracic surgery* 55.5 (2019), S. 867–873.
- [472] Zegdi, R. „TCT-842 MITRACLAMP - A new promising device for transcatheter treatment of mitral valve prolapse“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.18 - Supplement (2016), B340–B340.

Anhang

A.1 Übersicht interventioneller Therapieverfahren

Aufgrund der medizinischen und technischen Komplexität der interventionellen Therapie der MK-Insuffizienz, bei gleichzeitig hohem gesundheitsökonomischem Bedarf, existiert eine Vielzahl variierender Implantatkonzepte. Diese unterscheiden sich aufgrund der Heterogenität der klinischen Manifestation der MK-Insuffizienz hinsichtlich ihrer Funktionsweise zum Teil erheblich. Nachfolgend werden implantatbasierte Systeme zur interventionellen Therapie der primären (PMKI) und sekundären MK-Insuffizienz (SMKI) mittels MK-Rekonstruktions- bzw. MK-Ersatzverfahren vorgestellt, welche entweder bereits in der klinischen Praxis zum Einsatz kommen bzw. sich aktuell im Entwicklungsprozess befinden. Angegeben wird in diesem Zusammenhang der aktuelle Zertifizierungsstatus, die Zielätiologie des Implantates und die Anzahl bereits publizierter Interventionen.

Unternehmen	Zertifizierung	Ätiologie	Publ. Interventionen	Quellen
MK-Segelrekonstruktion				
MitraClip™ (Abbott, USA)	CE / FDA	PMKI, SMKI	567	[37]
			184	[27]
			302	[29]
			152	[30]
			304	[36]
PASCAL™ (Edwards Lifesciences, USA)	CE	PMKI, SMKI	109	[267]
			309	[268]
Indirekte Anuloplastieverfahren				
Carillon™ (Cardiac Dimensions, USA)	CE	SMKI	30	[449]
			36	[450]
			36	[451]
			87	[452]
Arto™ (MVRx, USA)	–	SMKI	11	[453]
Mitral Loop Cerclagev (Tau PNU Medical, KOR)	–	SMKI	5	[454]
Direkte Anuloplastieverfahren				
Cardioband™ (Edwards Lifesciences, USA)	CE	SMKI	62	[455]
			31	[456]
Mitralign™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	SMKI	71	[457]
Accucinch™ (Ancora Heart, USA)	–	SMKI	–	[9]
Milipede™ IRIS (Milipede, USA)	–	SMKI	3	[220, 458]
Amend™ (Valcare, ISR)	–	SMKI	–	[9]

CE: franz. Conformité Européenne; FDA: engl. Food and Drug Administration; PMKI: primäre Mitralklappeninsuffizienz; SMKI: sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Fortsetzung der Übersicht von Seite XL

Unternehmen	Zertifizierung	Ätiologie	Publ. Interventionen	Quellen
Sehnenfadenersatz				
NeoChord™ (NeoChord, USA)	CE	PMKI	213	[446]
Pipeline™ (Gore, USA)	–	PMKI	–	[9]
Harpoon™TDS-5 (Edwards Lifesciences, USA)	–	PMKI	30	[459]
MitralStitch™ (Hangzhou DeJin Medtech, CHN)	–	PMKI	1	[460]
ChordArt™ (CoreMedic, SUI)	–	PMKI	–	[9]
V-Chordal™ (Valtech, ISR)	–	PMKI	–	[9]
Transkatheter-Mitralklappenersatz				
Tendyne™ (Abbott, USA)	CE	PMKI, SMKI	100	[461]
Fortis™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	PMKI, SMKI	13	[462]
CardiaAQ™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	PMKI, SMKI	1	[463]
EVOQUE™ (Edwards Lifesciences, USA)	–	PMKI, SMKI		[9]
Tiara™ TMVR (Neovasc, CAN)	–	PMKI, SMKI	50	[464–466]
Intrepid™ TMVR (Medtronic, USA)	–	PMKI, SMKI	50	[467]
Caisson™ TMVR (LivaNova, GBR)	–	PMKI, SMKI	–	[9]
HighLife™ TMVR (HighLife Medical, FRA)	–	PMKI, SMKI	2	[468]
NAVI™ (NaviGate, USA)	–	PMKI, SMKI	–	[9]
Cephea™ TMVR (Abbott, USA)	–	PMKI, SMKI	1	[469]
AltaValve™ (4CMedical Technologies, USA)	–	PMKI, SMKI	1	[470]
Weitere Segelrekonstruktions- und -ersatzverfahren				
MitralBridge™ (Heart Repair Technologies, USA)	–	SMKI	34	[471]
MitraClamp™ (Heartworks, USA)	–	PMKI	–	[9, 472]
Mitral Butterfly™ (AVVie, AUT)	–	PMKI	–	[9, 85]

CE: franz. Conformité Européenne; PMKI: primäre Mitralklappeninsuffizienz; SMKI: sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

A.2 Spezifische Formänderungsenergien der untersuchten hyperelastischen Materialmodelle

Wie in Kap. 5.6.2 dargestellt wurde, erfolgte die numerische Approximation des experimentell ermittelten Materialverhaltens der MK-Segel und der Sehnenfäden des *in vitro* MK-Modells mithilfe von hyperelastischen Materialmodellen. Um den funktionellen Zusammenhang zwischen mechanischer Spannung und Dehnung für mehrachsige Spannungszustände beschreiben zu können, sind mit dem Marlow-, Neo-Hooke-, Yeoh-, Arruda-Boyce und Van-der-Waals-Modell fünf Materialmodelle hinsichtlich der Approximationsgüte und der numerischen Robustheit untersucht worden. Nachfolgend sind die spezifischen Formänderungsenergien E^F mit den dazugehörigen Modellkoeffizienten für das Marlow-, Neo-Hooke-, Yeoh-, Arruda-Boyce und dem Van-der-Waals-Modell dargestellt [421].

Modell	Spezifische Formänderungsenergie
Marlow	$E^F = E_{dev}^F(\bar{\mathbf{I}}_1) + E_{vol}^F(J)$
Neo-Hooke	$E^F = \alpha C_{10} + \frac{\beta^2}{\gamma_1}$ mit $\alpha = (\bar{\mathbf{I}}_1 - 3)$, $\beta = (J - 1)$ sowie C_{10} und γ_1 als Modellkoeffizienten
Yeoh	$E^F = \alpha C_{10} + \alpha^2 C_{20} + \alpha^3 C_{30} + \frac{\beta^2}{\gamma_1} + \frac{\beta^4}{\gamma_2} + \frac{\beta^6}{\gamma_3}$ mit $\alpha = (\bar{\mathbf{I}}_1 - 3)$, $\beta = (J - 1)$ sowie $C_{10,20,30}$ und $\gamma_{1,2,3}$ als Modellkoeffizienten
Arruda-Boyce	$E^F = G \sum_{i=1}^5 \alpha_i \beta^{(i-1)} (\bar{\mathbf{I}}_1^i - 3^i) + \frac{1}{\gamma_1} \left(\frac{J^2 - 1}{2} - \ln J \right)$ mit $\alpha_1 = \frac{1}{2}$, $\alpha_2 = \frac{1}{20}$, $\alpha_3 = \frac{11}{1050}$, $\alpha_4 = \frac{19}{7000}$, $\alpha_5 = \frac{591}{373750}$, $\beta = \frac{1}{\lambda_m^2}$ sowie γ_1 , G und λ_m als Modellkoeffizienten
Van-der-Waals	$E^F = G \left(-(\lambda_m^2 - 3)(\ln(1 - \xi) + \xi) - \frac{2}{3} a \left(\frac{\tilde{\mathbf{I}} - 3}{2} \right)^{\frac{3}{2}} \right) + \frac{1}{\gamma_1} \left(\frac{J^2 - 1}{2} - \ln J \right)$ mit $\tilde{\mathbf{I}} = (1 - \beta)\bar{\mathbf{I}}_1 + \beta\bar{\mathbf{I}}_2$, $\xi = \sqrt{\frac{\tilde{\mathbf{I}} - 3}{\lambda_m^2 - 3}}$ sowie a , β , d , G und λ_m als Modellkoeffizienten

$E_{dev,vol}^F$: deviatorischer bzw. volumetrischer Anteil von E^F ; G : Schubmodul; $\bar{\mathbf{I}}_{1,2}$: deviatorischer Anteil der ersten bzw. zweiten Invariante des Cauchy-Green Deformationstensors \mathbf{I} ; J : Volumenverhältnis eines verformten Volumenelementes relativ zum unverformten Volumenelement

A.3 Randbedingungen des FSI-Simulationsmodells

Die Simulation der Cliphtherapie mittels des entwickelten FSI-Simulationsmodells erfolgt, wie in Kap. 5.8 dargestellt in vier Schritten:

- virtueller Implantationsvorgang;
- Vorspannung der Sehnenfäden;
- Initialisierungsphase;
- Simulation von zwei vollständigen Herzzyklen.

Während die Randbedingungen für den virtuellen Implantationsvorgang bereits in Kap. 5.7 dargestellt worden sind, werden nachfolgend die Randbedingungen für die Sehnenfadenvorspannung, die Initialisierungsphase und die Simulation der Herzzyklen dargestellt. Angegeben sind jeweils die rotatorischen (φ) und translatorischen Randbedingungen (u).

	Sehnenfadenvorspannung	Initialisierungsphase & Herzzyklen
Rohr	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$
ventrikuläre Platte	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$u_{x,y} = 0 \text{ mm}, u_{z,vent}(p(t))$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$
atriale Platte	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$u_{x,y} = 0 \text{ mm}, u_{z,atr} = u_{z,vent}$ $\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$
MK-Anulus	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$
Sehnenfäden*		
SF _{A1/A2}	$u_{x,y} = 0 \text{ mm}, u_z = 13 \text{ mm}$	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$
SF _{P1/P3}	$u_{x,y} = 0 \text{ mm}, u_z = 9 \text{ mm}$	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$
SF _{P2a/P2b}	$u_{x,y} = 0 \text{ mm}, u_z = 5 \text{ mm}$	$u_{x,y,z} = 0 \text{ mm}$
Cliparm	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$
Fixationselement	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$
Abschlusskappe	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$	$\varphi_{x,y,z} = 0^\circ$

*Die Notation der Sehnenfäden ergibt sich aus Abb. 42 in Kap. 5.4.1.

A.4 *In silico* Ergebnisse für die maximalen Hauptspannungen und die maximalen logarithmischen Hauptdehnungen in den Mitralklappensegeln für einzeln implantierte Clipimplantate

Dargestellt sind die mittels des FSI-Simulationsmodells berechneten Mittelwerte der maximalen Hauptspannungen und maximalen, logarithmischen Hauptdehnung während der Peak-Systole (Sys) und der Peak-Diastole (Dia) sowohl in den gesamten MK-Segeln ($\bar{\sigma}_{ges}$, $\bar{\epsilon}_{ges}$), als auch in den einzelnen MK-Segelsegmenten A1–A3 bzw. P1–P3 nach der Einzelimplantation der Clipimplantatdesigns NT, XTR, NTW und XTW.

		Ohne Clip	Clip NT	Clip XTR	Clip NTW	Clip XTW
Maximale Hauptspannungen in MPa						
$\bar{\sigma}_{ges}$	Sys	0,089	0,092	0,098	0,091	0,094
	Dia	0,058	0,079	0,079	0,078	0,079
$\bar{\sigma}_{A1}$	Sys	0,109	0,111	0,117	0,109	0,109
	Dia	0,091	0,071	0,070	0,068	0,070
$\bar{\sigma}_{A2}$	Sys	0,096	0,103	0,108	0,105	0,104
	Dia	0,066	0,097	0,100	0,096	0,098
$\bar{\sigma}_{A3}$	Sys	0,106	0,120	0,124	0,118	0,121
	Dia	0,077	0,067	0,065	0,065	0,061
$\bar{\sigma}_{P1}$	Sys	0,078	0,081	0,090	0,079	0,083
	Dia	0,057	0,055	0,055	0,055	0,053
$\bar{\sigma}_{P2}$	Sys	0,077	0,079	0,086	0,078	0,082
	Dia	0,040	0,093	0,096	0,096	0,098
$\bar{\sigma}_{P3}$	Sys	0,082	0,085	0,086	0,085	0,086
	Dia	0,053	0,055	0,052	0,053	0,053
Maximale logarithmische Hauptdehnungen in %						
$\bar{\epsilon}_{ges}$	Sys	14,141	17,330	18,085	17,229	17,440
	Dia	9,793	13,109	13,345	13,022	13,377
$\bar{\epsilon}_{A1}$	Sys	15,528	20,073	20,961	19,961	19,989
	Dia	14,507	12,106	12,246	11,728	12,438
$\bar{\epsilon}_{A2}$	Sys	15,518	18,367	18,990	18,487	18,237
	Dia	10,819	15,184	16,014	15,000	15,662
$\bar{\epsilon}_{A3}$	Sys	14,344	21,377	21,901	21,436	21,493
	Dia	12,597	11,582	11,665	11,500	10,989
$\bar{\epsilon}_{P1}$	Sys	13,607	16,222	17,496	15,889	16,636
	Dia	9,352	9,607	9,800	9,749	9,549
$\bar{\epsilon}_{P2}$	Sys	12,091	15,873	16,648	15,717	16,047
	Dia	7,575	15,284	15,569	15,519	15,855
$\bar{\epsilon}_{P3}$	Sys	14,859	17,104	17,054	17,055	17,343
	Dia	8,940	9,977	9,514	9,428	10,032

A.5 *In silico* Ergebnisse für die maximalen Hauptspannungen und die maximalen, logarithmischen Hauptdehnungen in den Mitralklappensegeln für paarweise implantierte Clipimplantate

Dargestellt sind die mittels des FSI-Simulationsmodells berechneten Mittelwerte der maximalen Hauptspannungen und maximalen, logarithmischen Hauptdehnung während der Peak-Systole (Sys) und der Peak-Diastole (Dia) sowohl in den gesamten MK-Segeln ($\bar{\sigma}_{ges}$, $\bar{\epsilon}_{ges}$), als auch in den einzelnen MK-Segelsegmenten A1–A3 bzw. P1–P3 nach der paarweisen Implantation der Clipimplantatdesigns NT, XTR, NTW und XTW.

		Ohne Clip	Clip NT	Clip XTR	Clip NTW	Clip XTW
Maximale Hauptspannungen in MPa						
$\bar{\sigma}_{ges}$	Sys	0,089	0,089	0,104	0,089	0,094
	Dia	0,058	0,072	0,075	0,066	0,071
$\bar{\sigma}_{A1}$	Sys	0,109	0,107	0,119	0,107	0,112
	Dia	0,091	0,059	0,062	0,052	0,059
$\bar{\sigma}_{A2}$	Sys	0,096	0,092	0,114	0,092	0,095
	Dia	0,066	0,076	0,088	0,064	0,074
$\bar{\sigma}_{A3}$	Sys	0,106	0,108	0,122	0,112	0,116
	Dia	0,077	0,063	0,054	0,050	0,056
$\bar{\sigma}_{P1}$	Sys	0,078	0,083	0,092	0,082	0,085
	Dia	0,057	0,056	0,054	0,051	0,050
$\bar{\sigma}_{P2}$	Sys	0,077	0,081	0,104	0,087	0,095
	Dia	0,040	0,094	0,099	0,095	0,099
$\bar{\sigma}_{P3}$	Sys	0,085	0,083	0,088	0,079	0,082
	Dia	0,053	0,052	0,051	0,045	0,055
Maximale logarithmische Hauptdehnungen in %						
$\bar{\epsilon}_{ges}$	Sys	14,141	16,824	19,002	16,791	17,625
	Dia	9,793	12,369	13,618	11,578	12,849
$\bar{\epsilon}_{A1}$	Sys	15,528	19,712	21,090	19,910	20,264
	Dia	14,507	10,612	11,423	9,581	10,647
$\bar{\epsilon}_{A2}$	Sys	15,518	16,572	19,768	16,604	17,243
	Dia	10,819	13,166	16,114	12,230	14,054
$\bar{\epsilon}_{A3}$	Sys	14,344	21,366	21,773	20,582	20,843
	Dia	12,597	10,607	10,430	9,409	10,472
$\bar{\epsilon}_{P1}$	Sys	13,607	16,549	17,970	16,719	16,950
	Dia	9,352	10,146	10,168	9,294	9,330
$\bar{\epsilon}_{P2}$	Sys	12,091	16,009	18,992	16,226	17,828
	Dia	7,575	15,518	17,177	15,190	16,589
$\bar{\epsilon}_{P3}$	Sys	14,859	16,933	17,396	16,087	16,766
	Dia	8,940	9,188	9,798	8,492	10,332

Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. in Rostock-Warnemünde. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz, meinem Doktorvater, für die freundliche Überlassung dieses Forschungsthemas, die stetige Förderung und Unterstützung. Das von ihm geschaffene Umfeld sowie die zahlreichen konstruktiven Gespräche haben ganz wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Herrn Univ.- Prof. Dr. med. Alper Öner von der Universitätsmedizin Rostock danke ich herzlich für die Bereitstellung der Clipimplantate, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht worden sind und die fachlichen Diskussionen über die klinischen Herausforderungen der minimalinvasiven Cliptherapie.

Bei meinen Kolleginnen und Kollegen vom Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. und dem Institut für Biomedizinische Technik der Universitätsmedizin Rostock möchte ich mich sowohl für die herzliche Arbeitsatmosphäre als auch die Hilfsbereitschaft bei allen großen und kleinen Herausforderungen des Forschungsalltages bedanken. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Dr.-Ing. Michael Stiehm, Dr.-Ing. Sebastian Kaule, Finja Borowski, Sylvia Pfensig, Swen Großmann und Dr.-Ing. Stefan Siewert für Ihre große Unterstützung und die vielen gemeinsamen Stunden im Büro und im Labor.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Studierenden die im Rahmen von Semesterarbeiten und Hilfstätigkeiten zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – ein besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Paul Herman Bellé.

Ein abschließender und ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meiner Partnerin, für ihre Geduld, ihre bedingungslose Unterstützung und die ungezählten schönen Momente auf und entlang des Weges – ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Wissenschaftlicher Lebenslauf

Persönliche Daten

Robert Ott
geboren am 23. Juni 1989 in Lübz

Berufliche Tätigkeit

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Studium

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Grundwehrdienst / Freiwilliges Soziales Jahr

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Schulbildung

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Publikationstätigkeit

seit 2017	16 Publikationen in internationalen Fachzeitschriften (5 Erstautorenschaften, 11 Co-Autorenschaften)
11/2017	Erster Preis des „Science Slam“ der Universität Rostock zum Thema „Teeth matter – stem cell loading in bone implants“

Rostock, 18. März 2022

Thesen zur Dissertation

Minimalinvasive Therapie der Mitralklappeninsuffizienz – Entwicklung von Methoden zur Beurteilung innovativer Implantatdesigns und Implantationsstrategien

vorgelegt von Dipl.-Ing. Robert Ott

Die Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe der minimalinvasiven Cliptherapie ist von erheblicher Bedeutung für die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten weltweit. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind sowohl experimentelle als auch numerische Methoden für die Beurteilung aktueller und die Konzeptionierung neuer Implantatdesigns und Implantationsstrategien entwickelt worden. Die Ergebnisse der Dissertation werden in folgenden Thesen zusammengefasst:

1. Die Mitralklappeninsuffizienz ist das Herzklappenvitium mit der höchsten Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Obwohl die chirurgische Mitralklappenreparatur der Therapiestandard zur Versorgung primärer, symptomatischer Mitralklappeninsuffizienzen ist, können nur ca. 50 % der therapiepflichtigen Patientinnen und Patienten konventionell-chirurgisch versorgt werden – im übrigen Patientenkollektiv ist diese Therapieoption aufgrund unvertretbar großer Operationsrisiken kontraindiziert.
2. Die katheterinterventionelle Mitralklappenreparatur mittels der Edge-to-Edge Cliptherapie bietet eine minimalinvasive Therapieoption für Patientinnen und Patienten, die aufgrund unvertretbar hoher Operationsrisiken nicht konventionell-chirurgisch therapiert werden können. Mit mehr als 100 000 durchgeführten Implantationsprozeduren ist das MitraClip™-Implantat das marktführende Clipimplantat.
3. Wesentliche klinische und ingenieurwissenschaftliche Herausforderungen aktueller Cliptherapie-Systeme betreffen sowohl die Auswahl adäquater Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien unter Berücksichtigung patientenindividueller Charakteristika, als auch die Erweiterung des Verständnisses des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den Mitralklappenapparat.
4. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten experimentellen und numerischen Methoden erlauben die objektive Bewertung von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien unter Berücksichtigung pathophysiologischer, pulsatiler Druck- und Volumenstromverhältnisse mithilfe biomechanischer Kennzahlen. Die Leistungsfähigkeit dieser Methoden wurde in Benchmark-Untersuchungen kommerzieller Clipimplantate (MitraClip™ NT, XTR, NTW und XTW) und klinisch etablierter Implantationsstrategien demonstriert.

5. Mit der ISO 5910:2018 existiert eine Norm in welcher Prüfparameterräume für hydrodynamische *in vitro* Untersuchungen definiert werden. Explizite Vorgaben zu Funktionsumgebungen und quantitative Angaben zur kennzahlbasierten Charakterisierung des Therapieerfolges werden dort allerdings nicht formuliert.
6. Um Clipimplantate in klinisch relevanten Beanspruchungsszenarien untersuchen zu können, müssen (patho-)physiologische Druck- und Volumenstromcharakteristika *in vitro* abgebildet werden. Das eingesetzte hydrodynamische Kreislaufmodell erlaubt die Realisierung pulsatiler Strömungen innerhalb normativ geforderter Prüfparameterräume.
7. Das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz, die relative Systolendauer und der mittlere aortale Druck haben sich in den experimentellen Untersuchungen als geeignete Prüfparameter zur hydrodynamischen *in vitro* Charakterisierung der Cliptherapie erwiesen.
8. Um Clipimplantate hydrodynamisch charakterisieren zu können, ist eine biomimetische Implantationsumgebung notwendig, welche wesentliche Komponenten des humanen Mitralklappenapparates berücksichtigt. In den durchgeführten *in vitro* Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das eingesetzte artifizielle *in vitro* Mitralklappenmodell eine reproduzierbare, fluidmechanische Untersuchung von Clipimplantaten erlaubt.
9. Mit der entwickelten *in vitro* Prüfmethode in Kombination mit dem artifiziiellen *in vitro* Mitralklappenmodell können klinisch relevante Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz reproduzierbar abgebildet werden. Durch die individuelle, periprozedurale Modifizierbarkeit der Sehnenfadenlängen können außerdem Koaptationsstörungen, wie z. B. ein Mitralklappenprolaps, eingestellt werden.
10. Um eine objektive Vergleichbarkeit variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien garantieren zu können, muss eine reproduzierbare Implantierbarkeit der Clipimplantate gewährleistet sein. Das entwickelte Applikationssystem erlaubt im Gegensatz zu kommerziellen Kathetersystemen neben der reproduzierbaren Implantation auch die postprozedurale Explantation der kommerziell verfügbaren MitraClip™-Implantate NT, XTR, NTW und XTW.
11. Die entwickelte Methode zur Auswertung von Hochgeschwindigkeitsaufnahmen ist für die Beurteilung des hochdynamischen Öffnungs- und Schließvorganges der Mitralklappensegel geeignet. Diese Methode kann darüber hinaus auch zur *in vitro* Charakterisierung anderer pulsatil durchströmter, vaskulärer Strukturen, wie z. B. Aorten- oder Venenklappen, eingesetzt werden.

12. Durch den Einsatz des entwickelten *in silico* Simulationsmodells können biomechanische Größen, wie z. B. Koaptationsflächen der Mitralklappensegel oder mechanische Spannungen und Dehnungen, ermittelt werden, welche *in vitro* nicht oder nur mit erheblichem Aufwand ermittelbar sind.
13. Mithilfe des entwickelten Fluid-Struktur-Interaktionsmodells kann die bidirektionale Interaktion struktur- und strömungsmechanischer Komponenten adäquat abgebildet werden. Die funktionelle Verknüpfung der gitterfreien *Smoothed Particle Hydrodynamics* Methode mit der gitterbasierten *Finite Elemente Methode* erlaubt eine robuste, dynamische Simulation der Cliptherapie für sequentielle Herzzyklen.
14. Zur Gewährleistung einer hohen *in vitro* – *in silico* Approximationsgüte des Fluid-Struktur-Interaktionsmodells wurden digitale Geometrie- und Materialmodelle des *in vitro* Prüfstandes, des artifiziellen *in vitro* Mitralklappenmodells und verschiedener Clipimplantatdesigns entwickelt. Als Randbedingungen des Fluid-Struktur-Interaktionsmodells sind experimentell ermittelte transmitrale Differenzdruckdaten verwendet worden.
15. Die entwickelte Methode zur Erzeugung digitaler Geometriemodelle ist für die reproduzierbare Rekonstruktion und Abstraktion artifizieller Mitralklappengeometriemodelle auf Basis computertomografischer Daten geeignet. Durch geringfügige Modifikationen kann diese Methode perspektivisch auch zur Rekonstruktion und Abstraktion computertomografischer Daten humaner Mitralklappenapparate eingesetzt werden.
16. Im Rahmen dieser Arbeit sind vier digitale Geometriemodelle mit jeweils zwei Cliparmbreiten (3,3 mm, 5,2 mm) und Cliparmlängen (8,4 mm, 11,0 mm) in Anlehnung an die kommerziellen MitraClips™ NT, XTR, NTW und XTW entwickelt worden. Durch die Berücksichtigung von jeweils zwei Fixationselementen und Cliparmen können klinisch relevante Schritte des Implantationsvorganges, wie z. B. das Greifen der Mitralklappensegel und das konsekutive Schließen des Clipimplantates, virtuell reproduziert werden.
17. In vergleichenden Analysen der *in vitro* und *in silico* ermittelten Kennzahlen konnte insbesondere für die Mitralklappensegelkinematik und die resultierende Regurgitationscharakteristik eine hohe *in vitro* – *in silico* Approximationsqualität ermittelt werden: die relativen *in vitro* – *in silico* Abweichungen für die Regurgitationsfraktion und die maximale geometrische Mitralklappenöffnungsfläche betragen 4,9 % bzw. 3,9 %.
18. Zur objektiven Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien hat sich die Auswertung von acht Kennzahlen als praktikabel erwiesen. In den kombinierten *in vitro* und *in silico* Untersuchungen sind folgende Kennzahlen ermit-

telt worden: Regurgitationsfraktion; mittlerer diastolischer Differenzdruck; systolische und diastolische Segelkoaptationsfläche; diastolische Mitralklappenöffnungsfläche; effektive Mitralklappenöffnungsfläche; durchschnittliche Hauptspannungen und durchschnittliche logarithmische Hauptdehnungen in den Mitralklappensegeln.

19. In den durchgeführten Benchmark-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Clipimplantaten die Regurgitationsfraktion reduziert und das Auftreten eines Mitralklappenprolaps wirksam verhindert werden kann. Unter Berücksichtigung der in der ISO 5910:2018 definierten Prüfparameterräume konnte für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens eine Graduierungsstufe auf Grad 3+ ermittelt werden. Für Herzzeitvolumina von $5 - 7 \text{ l min}^{-1}$ wurde sogar eine Reduktion auf Grad 2+ bzw. Grad 1+ gemessen.
20. Das Clipimplantatdesign und die Implantationsstrategie haben einen entscheidenden Einfluss auf die implantatassoziierte Reduktion des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz. In den durchgeführten Benchmark-Untersuchungen haben sowohl eine zunehmende Implantatlänge als auch eine zunehmende Implantatbreite zur Reduktion der Regurgitationsfraktion geführt. Die geringste Restregurgitationsfraktion ist für die paarweise Implantation von Clipimplantaten mit einer Clipbreite von 3,3 mm und einer Cliparmlänge von 11,0 mm ermittelt worden.
21. Die Clipimplantation resultiert für alle untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien in der Erhöhung des mittleren, diastolischen Differenzdruckes. Schmalere Clipimplantate führen zur geringeren diastolischen Differenzdrücken und sind daher mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von Mitralklappenstenosen assoziiert.
22. Die Clipimplantation führt zur Erhöhung der mittleren Spannungen und Dehnungen in den Mitralklappensegeln. Die größten Spannungen und Dehnungen werden während der Systole im anterioren Mitralklappensegel ermittelt. Während der Diastole treten die größten Spannungen und Dehnungen gerade in den Segelsegmenten auf, in denen die Clipimplantate implantiert worden sind.
23. Die entwickelten experimentellen und numerischen Methoden ermöglichen die Bewertung von Cliptherapieverfahren mithilfe von Kennzahlen, welche als Surrogatparameter die *in vivo* Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten approximieren. Perspektivisch kann dieses Methodenspektrum sowohl zur präinterventionellen Operationsplanung als auch zur Dimensionierung innovativer Clipimplantate eingesetzt werden und damit zur Steigerung der Versorgungsqualität von Patientinnen und Patienten beitragen.