

**Beiträge zur Entwicklung von Aortenklappenprothesen –
Analyse des thrombogenen Potentials anhand
strömungsmechanischer Untersuchungen**

Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
der Fakultät Maschinenbau und Schiffstechnik
der Universität Rostock

vorgelegt von
Finja Borowski, geb. am 03.06.1992 in Rostock
aus Rostock

Rostock, 16.02.2023

| | |
|-------------------------|---|
| Dekan: | Prof. Dr.-Ing. Bert Buchholz |
| 1. Gutachter: | Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. An-Institut der Universität Rostock |
| 2. Gutachter: | Prof. Dr. med. Alper Öner Universitätsmedizin Rostock, Abteilung Kardiologie Zentrum für Innere Medizin |
| 3. Gutachter: | Prof. Dr.-Ing. habil. Sven Grundman Universität Rostock, Lehrstuhl für Strömungsmechanik |
| Datum der Einreichung: | 16. Februar 2023 |
| Datum der Verteidigung: | 16. November 2023 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einführung und Ziel der Arbeit | 1 |
| 2 | Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVR) | 4 |
| 2.1 | Anatomie und Physiologie der Aortenklappe und der Aortenwurzel | 4 |
| 2.1.1 | Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel | 4 |
| 2.1.2 | Physiologie der Aortenklappe | 7 |
| 2.1.3 | Pathophysiologische Veränderungen der Aortenklappe..... | 9 |
| 2.1.4 | Therapieansätze und Risikostratifizierungsmodelle der Aortenklappenvitien | 12 |
| 2.2 | Entwicklungsstand des minimalinvasiv implantierbaren TAVR | 14 |
| 2.2.1 | Stand der Technik und Applikation von TAVR..... | 14 |
| 2.2.2 | Klinische Komplikationen bei dem Einsatz von TAVR | 18 |
| 2.3 | Klappenthrombose – Komplikation nach Implantation eines TAVR | 20 |
| 2.3.1 | Inzidenz und klinische Relevanz der Klappenthrombose | 20 |
| 2.3.2 | Faktoren zur Entstehung einer Klappenthrombose | 22 |
| 3 | Biofluidmechanische Einflussfaktoren bei der Entstehung einer Klappen- | |
| | thrombose auf einem TAVR | 24 |
| 3.1 | Strömungsmechanische Aspekte nach Implantation eines TAVR im Vergleich zur Durchströmung einer nativen Aortenklappe | 24 |
| 3.1.1 | Biofluidmechanik einer gesunden nativen Aortenklappe | 25 |
| 3.1.2 | Biofluidmechanische Veränderungen nach Implantation eines TAVR..... | 26 |
| 3.2 | Übersicht anerkannter Kennzahlen zur Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR | 28 |
| 3.2.1 | Allgemeine Modellansätze zur Analyse des thrombogenen Potentials | 28 |
| 3.2.2 | Konkrete anerkannte Kennzahlen zur Analyse des thrombogenen Potentials | 30 |
| 3.3 | Verwendete Kennzahlen zur Bewertung des Thromboserisikos von TAVR..... | 35 |
| 4 | Entwicklung eines generischen Aortenwurzelmodells anhand anatomischer | |
| | Parameter zur strömungsmechanischen Analyse eines TAVR | 37 |
| 4.1 | Anatomische Studien und Modellansätze zur Beschreibung der Aortenwurzel | 37 |
| 4.2 | Retrospektive Analyse anatomischer Parameter aus klinischen Daten von Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose | 39 |
| 4.3 | Entwicklung einer Anatomie repräsentierenden Nachbildung der Aortenwurzel | 42 |
| 5 | Entwicklung einer Methode zur experimentellen Bestimmung des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR | 45 |
| 5.1 | Regulatorische Anforderungen an die experimentelle Ermittlung des thrombogenen Potentials von TAVR | 45 |
| 5.2 | Hydrodynamisches Herzkreislaufmodell zur Charakterisierung von Aortenklappenprothesen | 46 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.3 | Erweiterung des Kreislaufmodells zur Charakterisierung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR | 50 |
| 5.3.1 | Grundlegendes Messprinzip und Messanordnungen der Particle Image Velocimetry (PIV) zur laseroptischen Messung von Strömungsgeschwindigkeiten | 50 |
| 5.3.2 | Messanordnung zur Detektion der Geschwindigkeiten in den für Thrombose relevanten Bereichen eines TAVR | 54 |
| 5.3.3 | Entwicklung und Fertigung des Aortenwurzelmodells als Implantationsumgebung und einer geeigneten Prüfkammerkammer..... | 56 |
| 5.3.4 | Adaption des Testfluids an die rheologischen Eigenschaften von Blut..... | 59 |
| 5.4 | Verwendete Aufnahmemethoden und Auswertelgorithmen für die PIV-Messungen | 62 |
| 5.5 | Anwendung der Kennzahlen zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR auf die experimentell ermittelten Geschwindigkeitsfelder | 64 |
| 5.6 | Ergebnisse der Analyse mit dem modifizierten PIV-Aufbau zur Detektion der Geschwindigkeiten in den für Thrombose relevanten Bereichen eines TAVR..... | 68 |
| 5.7 | Fazit zur entwickelten experimentellen Methode zur Bestimmung des Geschwindigkeitsfeldes von TAVR um das thrombogene Potential zu bewerten | 71 |
| 6 | Entwicklung einer Methode zur numerischen Simulation des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR | 73 |
| 6.1 | Regulatorische Anforderungen an numerische Simulationen zur Ermittlung des thrombogenen Potentials von TAVR | 74 |
| 6.2 | Überblick numerischer Modelle zur strömungsmechanischen Analyse von TAVR .. | 75 |
| 6.3 | Zu lösende Gleichungen der numerischen Fluid-Struktur-Interaktion Simulation von TAVR | 76 |
| 6.4 | Geometrische Modellannahmen der Aortenwurzel mit TAVR..... | 85 |
| 6.5 | Räumliche Diskretisierung des numerischen Modells | 88 |
| 6.6 | Auswahl der Materialmodelle zur Abbildung der rheologischen Bluteigenschaften und mechanischen Klappentascheneigenschaften | 91 |
| 6.7 | Definition physiologischer Randbedingungen zur numerischen Simulation eines TAVR | 94 |
| 6.8 | Verwendete Lösungsalgorithmen für die Fluid- und Strukturanalyse sowie deren Kopplung | 98 |
| 6.9 | Validierung der Simulationsergebnisse mit den experimentell ermittelten Daten.... | 99 |
| 6.9.1 | Qualitativer und quantitativer Vergleich der Klappenkinematik | 99 |
| 6.9.2 | Qualitativer und quantitativer Vergleich strömungsmechanischer Parameter und Charakteristiken | 102 |
| 6.10 | Fazit zu dem entwickelten FSI-Modell zur Bestimmung des transienten Geschwindigkeitsfeldes von TAVR | 108 |

| | | |
|----------|---|----------------|
| 7 | Ergebnisse der numerischen Simulationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR | 110 |
| 7.1 | Untersuchung relevanter hydrodynamischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR | 110 |
| 7.1.1 | Identifikation relevanter hydrodynamischer Parameter auf die Strömungseigenschaften von TAVR im Herzkreislaufmodell | 111 |
| 7.1.2 | Einfluss hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR | 115 |
| 7.1.3 | Fazit zur Untersuchung des Einflusses hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR | 125 |
| 7.2 | Untersuchung geometrischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR | 127 |
| 7.2.1 | Einfluss der artifiziellen Klappentaschenhöhe auf das thrombogene Potential von TAVR | 128 |
| 7.2.2 | Einfluss der Implantationshöhe der Klappentaschen auf das thrombogene Potential von TAVR | 131 |
| 7.2.3 | Einfluss der rotatorischen Ausrichtung der Klappentaschen auf das thrombogene Potential von TAVR | 135 |
| 7.2.4 | Fazit zur Untersuchung der geometrischen Einflussparameter auf das thrombogene Potential von TAVR | 139 |
| 7.3 | Vergleich des thrombogenen Potentials von TAVR-Modellen klinisch etablierter TAVR | 140 |
| 7.3.1 | Geometrische Analyse und Modellbildung etablierter TAVR-Designs | 140 |
| 7.3.2 | Vergleich der Kennzahlen zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials etablierter TAVR-Designs | 141 |
| 8 | Zusammenfassung und Ausblick | 147 |
| | Literaturverzeichnis | XIX |
| | Abkürzungsverzeichnis | XXIV |
| | Symbolverzeichnis | XXIX |
| | Abbildungsverzeichnis | XXIX |
| | Tabellenverzeichnis | XXXV |
| | Selbstständigkeitserklärung | XXXVIII |
| | Danksagung | XL |
| | Thesen zur Dissertation | XLI |

1 Einführung und Ziel der Arbeit

Die Aortenklappenstenose führt im Vergleich zu anderen Herzklappenerkrankungen vor allem im hohen Lebensalter zu einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität [1]. Zur Therapie einer schweren Aortenklappenstenose (AS) wird ein Aortenklappenersatz verwendet. Als Standardtherapie für Patienten mit schwerer symptomatischer AS gilt aktuell ein chirurgischer Aortenklappenersatz (engl. surgical aortic valve replacement, SAVR). Dieser wird unter Anwendung einer Sternotomie an den Ort der erkrankten Aortenklappe eingebracht. Mit dieser hohen operativen Belastung sind multimorbide Patienten aufgrund des hohen Operationsrisikos für einen SAVR kontraindiziert.

Im Jahr 2002 wurde erstmalig erfolgreich ein alternatives minimalinvasives Therapieverfahren an einem Patienten durchgeführt [2]. Die Implantation eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes (engl. transcatheter aortic valve replacement, TAVR) ermöglicht ein geringeres Trauma während und nach der Intervention, weshalb auch multimorbide Patienten mit diesem Ansatz therapiert werden können. Dafür wird eine bioprothetische Aortenklappe mit einem crimpbaren Stent versehen und mittels Katheterintervention in die stenosierte Aortenklappe implantiert. Seit der erstmalig durchgeführten Intervention wurde dieses kardiovaskuläre Implantat kontinuierlich weiterentwickelt. Die hohe Erfolgsrate bei einer TAVR-Prozedur und niedrige Mortalitätsraten führten dazu, dass die Implantationszahlen, begünstigt durch den demografischen Wandel der Gesamtbevölkerung, jedes Jahr anstiegen [1].

Aufgrund der konkurrenzfähigen Ergebnisse in randomisierten Studien im Vergleich zum SAVR (primäre Endpunkte 8,5% TAVR vs. 15,1% SAVR, $p < 0,001$) wurde kürzlich die Indikation des TAVR-Verfahrens auf Patienten mit intermediärem oder niedrigen Operationsrisiko erweitert [3–8]. Resultierend aus der Erweiterung der Patientenpopulation steigt die durchschnittliche zu erwartende Lebensdauer der TAVR-Patienten [9]. Aus diesem Grund gewinnen postoperative Komplikationen an Bedeutung, die langfristig eine Funktionsstörung des TAVR hervorrufen können.

Neben akuten Komplikationen des TAVR, wie einer paravalvulären Leckage, einer Annulusruptur, einer Embolisation oder einer Störung der Reizleitung, wurde in klinischen Studien das Auftreten einer subklinischen Klappenthrombose (engl. subclinical leaflet thrombosis, SLT) auf den artifiziellen Klappentaschen detektiert [10–12]. Die klinische Relevanz der SLT bezüglich einer strukturellen Klappendegeneration, die zum Funktionsverlust führt, und thromboembolischen Ereignissen ist jedoch noch nicht vollständig untersucht.

Definiert wird die SLT durch die computertomographische Identifikation einer hypoattenuierten Klappenverdickung (engl. hypoattenuating leaflet thickening, HALT) und einer reduzierten Klappenbewegung (engl. reduced leaflet motion, RLM), die sowohl bei den TAVR als auch den SAVR mit signifikanter Häufigkeit diagnostiziert wurde [11]. Angesichts der Prävalenz von bis zu 15% bei Patienten, die sich einer TAVR Implantation unterzogen haben,

hat die U.S. Food and Drug Administration (FDA) CT-Substudien für zulassungsrelevante Studien und eine detaillierte Untersuchung zur Entstehung der SLT gefordert [11].

Die heutzutage weit verbreiteten Annahmen zur Entstehung einer Thrombose gehen historisch auf die Virchow Triade zurück, entstanden aus den Faktoren, die Rudolf Virchow 1856 mit der Entstehung einer Thrombose in Verbindung gebracht hat [13]. Daraus begründet sich eine Korrelation zwischen den vorhandenen hämodynamischen Bedingungen bei der Durchströmung eines TAVR und der Entstehung einer Thrombose, die eine besondere Berücksichtigung im Rahmen dieser Arbeit findet. Einflüsse wie hohe Scherraten in der Blutströmung, die zur Aktivierung von Thrombozyten führen können, aber auch Rezirkulationsgebiete und Stagnationsbereiche, in denen die aktivierten Thrombozyten aufgrund der geringen Auswaschung aggregieren, sind bereits bekannte Faktoren, die mit einer prothrombotischen Wirkung assoziiert werden [14].

Die aktuelle Relevanz der thrombotischen Neigung von TAVR bestätigt sich auch in der 2021 veröffentlichten novellierten dreiteiligen ISO 5840, in der Prüfvorschriften und die Dokumentation von Prüfungen für die Sicherheit und Effektivität von Herzklappenprothesen dokumentiert sind. In der ISO 5840 „Part 1 - General requirements“ wird erstmalig die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR normativ gefordert [15]. Dafür sind Anforderungen an ein geeignetes Bewertungsmodell formuliert, jedoch keine konkreten Spezifikationen oder technischen Umsetzungen definiert.

Ziel der Arbeit ist es, eine Methode zu entwickeln, mit der aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht im Rahmen des Entwicklungsprozesses eines TAVR das thrombogene Potential bewertet werden kann. Die Methode soll die Berücksichtigung aktueller Bewertungsmodelle zur Vorhersage von Thrombosebildung, spezifische Anforderungen des Anwendungsgebietes der TAVR sowie die ingenieurwissenschaftliche Umsetzung der normativ geforderten Prüfungen umfassen, um die Sicherheit und Effektivität der TAVR hinsichtlich des Thromboserisikos zu erhöhen.

Aus den regulatorischen und anwendungsspezifischen Vorgaben lassen sich Anforderungen für die Entwicklung einer Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ableiten:

- Auswahl einer geeigneten Methode (*in vitro*, *in silico*, *in vivo*) zur Ermittlung thrombogener Prädiktoren mit ausreichender Genauigkeit,
- Nachbildung eines anatomiebeschreibenden Modells als Implantationsumgebung für TAVR, da die geometrische Umgebung einen bedeutenden Einfluss auf die hämodynamischen Eigenschaften hat und patientenindividuell variiert,
- die Entwicklung eines TAVR Modells, das notwendige Kompartimente des TAVR abbildet gleichzeitig einen hinreichenden Abstraktionsgrad aufweist, um zielgerichtet Thrombose-neigung zur bewerten,

- Definition physiologischer bzw. pathophysiologischer Parameter, die klinisch relevante Parameter abbilden und als Worst-Case Szenario Thrombose provozieren,
- Erarbeitung relevanter klinischer und TAVR-spezifischer Einflussfaktoren, die zur Bewertung des Thromboserisikos unerlässlich sind.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden bereits *in vitro* als auch *in silico* Untersuchungen veröffentlicht, die die hydromechanischen Eigenschaften und auftretenden Komplikationen von TAVR thematisieren. Insbesondere im Bereich der numerischen Simulationen wurden struktur- und strömungsmechanische Analysen von TAVR durchgeführt. Aufgrund der Komplexität eines TAVR und der Progression numerischer Modelle fand die Anwendung einer gekoppelten Fluid-Struktur-Interaktion in numerischen Simulationen kontinuierlich umfangreichere Anwendung [16].

Eine thematische Fokussierung der numerischen Modelle auf das Thromboserisiko ist erst seit 2017 verstärkt zu erkennen [17–23]. Dabei wurden häufig Teilaspekte der Thrombosebildung oder spezifische Anwendungen in strömungsmechanischen Simulationen untersucht. Neben numerischen Simulationen finden experimentell basierte Methoden zur Bewertung des Thromboserisikos von TAVR ebenfalls seit 2017 vermehrt Anwendung [24, 25]. Auf Grundlage von *in vitro* Analysen, in denen das Geschwindigkeitsfeld im Umfeld eines TAVR ermittelt wurde, wurden Partikelsimulationen durchgeführt, mit denen hämodynamische Prädiktoren einer Thrombose quantifiziert wurden. Dieser vielversprechende Ansatz ermöglicht Aussagen über das Thromboserisiko von TAVR die auf einem statistischen Ansatz basieren und abhängig von dem Ort und der Anzahl der Partikel sind.

Ein generalisierter Ansatz zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR mit dem unterschiedliche Einflussfaktoren gezielt analysiert werden, wurde bislang noch nicht veröffentlicht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Bewertungsmodell entwickelt, mit dem Thrombosekennzahlen aus dem vorliegenden Strömungsfeld eines TAVR abgeleitet werden können. Zur Detektion des zeitabhängigen Geschwindigkeitsfeldes bei der Durchströmung von TAVR wurden sowohl eine *in vitro* Methode als auch ein *in silico* Modell entwickelt.

Ziel der Untersuchungen war es, relevante Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR zu identifizieren, Rückschlüsse auf das Implantatdesign von TAVR zu ziehen und regulatorische Empfehlungen bei der Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR zu definieren. Dafür wurde der Einfluss hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR untersucht und relevante Parameter identifiziert. Außerdem wurden geometrische Designaspekte wie die Höhe der Klappentaschen, die Implantationshöhe und die rotatorische Ausrichtung hinsichtlich des Thromboserisikos analysiert und darauf aufbauend Hinweise zur Reduktion des thrombogenen Potential von TAVR abgeleitet.

2 Medizinische und biomechanische Grundlagen für die Entwicklung eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVR)

Zur Analyse des thrombogenen Potentials von Transkatheter-Aortenklappenprothesen ist ein Verständnis für die anatomischen und physiologischen Gegebenheiten im Bereich der Aortenklappe unerlässlich. Oft sind medizinische Sachverhalte derart komplex, dass eine Abbildung in *in silico* oder *in vitro* Modellen eine Vielzahl von Annahmen und Vereinfachungen erfordert. Um diese Annahmen und Vereinfachungen gezielt treffen zu können, ohne grundlegende physikalische und medizinische Eigenschaften dabei zu vernachlässigen, müssen die anatomischen Verhältnisse und physiologischen Gegebenheiten der Aortenklappe allgemein verstanden werden.

Aus diesem Grund sind nachfolgend anatomische und physiologische Aspekte der Aortenklappe sowie pathophysiologische Veränderungen und Therapieansätze in Kap. 2.1 dargestellt. Zudem wird eine Übersicht über den Entwicklungsstand von Transkatheter-Aortenklappenprothesen gegeben, siehe Kap. 2.2. Anschließend wird auf die Komplikationen nach Implantation einer Transkatheter-Aortenklappenprothese eingegangen, insbesondere die Klappenthrombose, siehe Kap. 2.3.

2.1 Anatomie und Physiologie der Aortenklappe und der Aortenwurzel

Um eine Vorstellung von den anatomischen und physiologischen Gegebenheiten im Herzen und speziell der Aortenklappe und Aortenwurzel zu erhalten, existieren eine Reihe von einschlägigen Fachbüchern. Die nachfolgenden Erläuterungen zur Anatomie der Herzens und dessen Bestandteilen basieren auf den Fachbüchern von Bley et al., Schünke et al. sowie Suttrop et al. [26–30]. Für die physiologischen und pathophysiologischen Erläuterungen bezüglich der Aortenklappe wurde Literatur von Bauer und Ennker, Blum et al., Fattouch et al., Lang und Lang, Pape et al., Schmidt et al., Silbernagel und Lang, Steffel und Lüscher sowie Stangl und Möckel [31–38] verwendet.

2.1.1 Anatomie der Aortenklappe und der Aortenwurzel

Anatomisch betrachtet teilt sich das Herz in eine linke und eine rechte Herzhälfte, die durch das Septum getrennt werden, vgl. Abb. 1. Beide Herzhälften werden außerdem in ein Atrium und einen Ventrikel untergliedert. Durch die vier im Herzen befindlichen Herzklappen wird ein unidirektionaler Blutfluss im Lungen- und Körperkreislauf garantiert. Die Herzklappen erzeugen eine Separation des Atriums von dem Ventrikel sowie die Abgrenzung des Ventrikels zu den weiterführenden Kreislaufsystemen in beiden Herzhälften. Die Herzklappen werden hinsichtlich ihres physiologischen Schließmechanismus und ihrer anatomischen Struktur in

Taschen- und Segelklappen unterschieden. In Abb. 1 sind die vier Herzklappen in der Klappenebene des Herzens dargestellt. Die Atrium und Ventrikel separierenden Herzklappen werden aufgrund ihrer Position auch als Atrioventrikularklappen bezeichnet und sind anatomisch betrachtet in die Segelklappen einzuordnen. Im rechten Herzen befindet sich die Trikuspidalklappe (*Valva atrioventricularis dextra*), die entsprechend ihrer Bezeichnung aus drei Segeln besteht. In der linken Herzhälfte separiert die Bikuspidal- oder Mitralklappe (*Valva atrioventricularis sinistra*) das Atrium von dem Ventrikel.

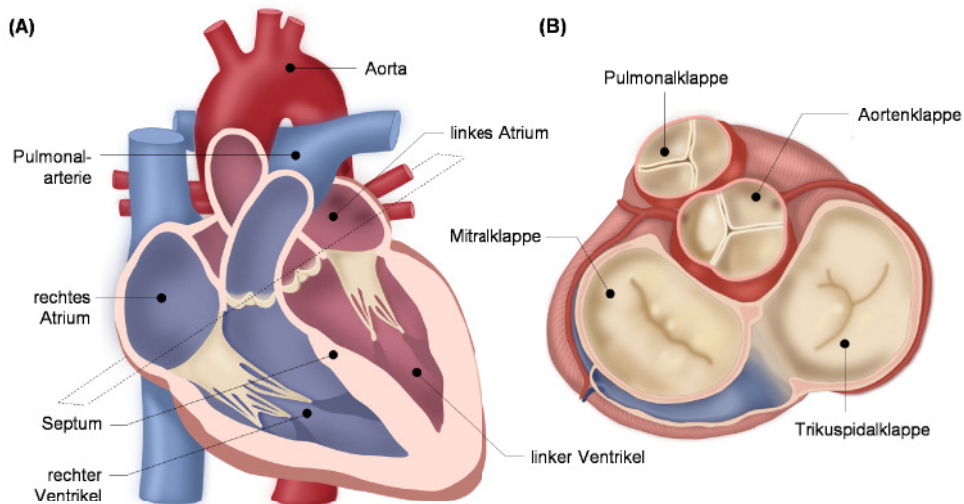


Abb. 1: Schematische Darstellung (A) des Herzens mit linker und rechter Herzhälfte und (B) der Klappenebene im Herzen mit den vier Herzklappen: Pulmonal- und Aortenklappe (Taschenklappen) und Mitralklappe und Trikuspidalklappe (Segelklappen); Abb. modifiziert nach [26].

Die Taschenklappen befinden sich zwischen den Herzventrikeln und den anschließenden Gefäßansätzen. Benannt nach den nachfolgenden Gefäßen, trennt die Pulmonalklappe (*Valva trunci pulmonalis*) die Pulmonalarterie von dem rechten Ventrikel und die Aortenklappe (*Valva aortae*) die aufsteigende Aorta von dem linken Ventrikel.

Allgemein besteht die Aortenklappe aus drei Klappentaschen, die ihren Ursprung in der Aortenwurzel haben. Die drei Klappentaschen werden nach ihrer Lage neben den Koronarostien benannt: die rechtskoronare Klappentasche (RKT), die linkskoronare Klappentasche (LKT) und die akoronare Klappentasche (AKT), siehe Abb. 2. Jede der drei Klappentaschen hat ihren proximalen Ansatz oberhalb des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), vgl. Abb. 2 (basaler Ansatz der Klappentasche). Die distal gelegenen Klappenansätze werden als Kommissurpunkte bezeichnet, vgl. Abb. 2. Der Verlauf des Klappenansatzes von proximal zu distal ist die Kommissurlinie. Die Länge der Kommissurlinie der Taschen ist circa 1,5-fach länger als der freie Rand der Klappentaschen [39]. An dem freien Rand auf Höhe des Scheitelpunktes befindet sich eine Verdickung, die auch als Nodulus bezeichnet wird. Diese ermöglicht eine Abdichtung der zentralen Öffnung der Aortenklappe und nimmt die lokal auftretenden starken mechanischen Beanspruchungen auf.

Die Kontaktfläche zwischen den geschlossenen Klappentaschen wird als Koaptationsfläche bezeichnet und bildet einen fundamentalen Bestandteil für den Erhalt der Ventilfunktionsfähigkeit der Aortenklappe [39, 40].

Radial hinter den Klappentaschen befinden sich die *Sinus valsalvae* (nachfolgend Sinus genannt) als Kavitäten. Sie bilden einen Teil der Aortenwurzel, der sich von dem basalen Ansatz der Klappentaschen bis hin zum peripheren sinutubulären Übergang (STJ) zur aufsteigenden Aorta erstreckt [41]. Die drei Sinus werden ebenfalls nach den abgehenden Koronararterien bezeichnet: akoronarer, linkskoronarer und rechtskoronarer Sinus. Durch die Ausstülpungen der Sinus wird ein Okkludieren der Koronarostien durch die Klappentaschen im geöffneten Zustand verhindert.

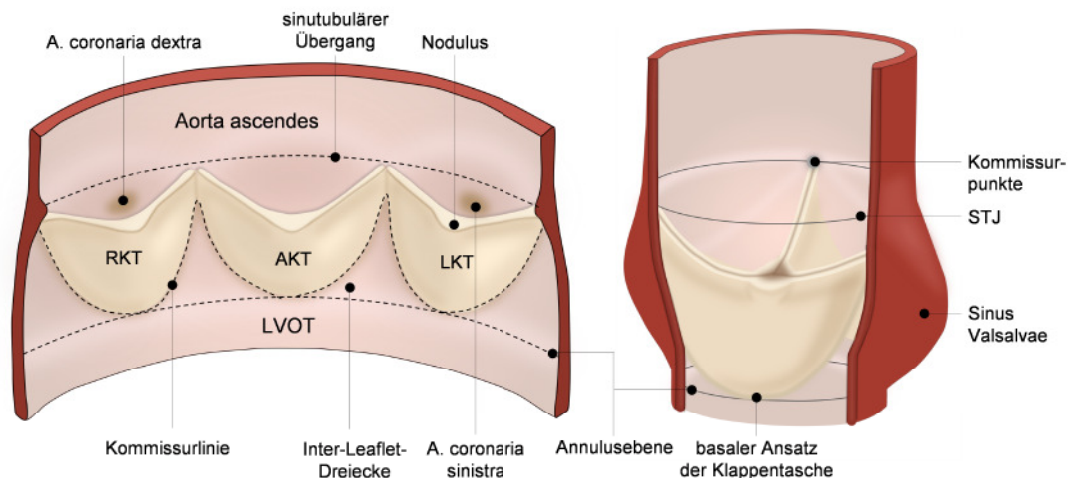


Abb. 2: Schematische Darstellung der Anatomie der nativen Aortenklappe mit den Sinus Valsalvae, der Annulusebene und dem sinutubulären Übergang.

Zur geometrischen Beschreibung können innerhalb der Aortenwurzel nach Anderson et al. (2000) zwei Ringe definiert werden [42]. Der erste Ring wird durch den Verbund der basalen Ansätze der Klappentaschen innerhalb des linken Ventrikels definiert und wird als Annulusring oder auch Annulusebene bezeichnet, vgl. Abb. 2. Die Verbindung der Kommissurpunkte am sinutubulären Übergang bilden einen weiteren Ring der Aortenwurzel, den STJ. Außerdem setzt sich die Aortenwurzel nach Anderson et al. aus den Sinus, den Inter-Leaflet-Dreiecken sowie den Klappentaschen zusammen, siehe Abb. 2 [42, 43].

Die qualitative Beschreibung der Aortenwurzel wird nachfolgend mit Studien ergänzt, in denen quantitativ die anatomischen Abmessungen der Aortenwurzel bestimmt wurden. Für die in Kap. 4 dokumentierte generische Modellbildung der Aortenwurzel waren die quantitativen Werte von besonderer Relevanz. Anatomische Studien haben belegt, dass in gesunden Aortenwurzeln ähnliche Relationen anatomischer Parameter zueinander mit unterschiedlicher absoluter Größe vorgefunden werden konnten. Mathematische Zusammenhänge zwischen dem Aortenwurzeldurchmesser und klinisch messbaren Klappenparametern konnten unter Anderem von Reul et al. (2000) festgestellt werden (Annulusdurchmesser zu STJ: 1,24;

Annulusdurchmesser zu Höhe des Sinus: 1,00) [44]. Weitere anatomische Studien wie die von Reid et al. konnten an fixierten Gewebe das Verhältnis des Annulusdurchmessers zum Durchmesser des STJ von 1,00 zu 1,34 ermitteln [45]. Bierbach et al. stellten in einer anatomischen Studie im Jahr 2010 fest, dass jedes untersuchte Individuum einen größeren Durchmesser des STJs gegenüber dem Annulusdurchmesser aufwies [46]. Swanson et al. fanden bereits 1974 heraus, dass aufgrund der dynamischen Struktur der Aortenklappe die geometrischen Parameter in Abhängigkeit der Herzphasen variieren, vgl. Kap. 2.1.2 [47]. Zwischen der Diastole und der Systole konnten Durchmesseränderungen von 12-16% festgestellt werden [48, 49]. Als Indikator für die native Klappenkonfiguration wurde die effektive Klappenhöhe als Abstand zwischen der Insertion und dem freien Rand der Klappentaschen definiert. Die effektive Klappenhöhe wurde in anatomischen Studien auf einen Bereich zwischen 7 mm und 12 mm festgelegt [39, 46].

2.1.2 Physiologie der Aortenklappe

Der humane Blutkreislauf wird in einen Lungen- und einen Körperkreislauf unterteilt. Beide Kreisläufe können als Reihenschaltung einer Saug- und Druckpumpe angesehen werden [50]. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihres mittleren Blutdrucks und werden in ein Niederdrucksystem (Lungenkreislauf) und ein Hochdrucksystem (Körperkreislauf) eingeteilt. Die rechte Herzhälfte fördert das Blut zur Anreicherung mit Sauerstoff in die Lunge mit einem mittleren Druck von ca. 20 mmHg. Ein mittlerer aortaler Druck von 100 mmHg herrscht während des Herzzyklus in der linken Herzhälfte, mit der die weiteren Organe versorgt werden [51]. Es wird angenommen, dass die eigentliche Pumpleistung, mit der das Blut in die Peripherie befördert wird, von den Ventrikeln ausgeht. Die Kontraktion der Ventrikelmuskulatur erzeugt ein Druckanstieg im Ventrikel, weshalb das Blut durch die Taschenklappen in die angrenzenden Gefäße ausgeworfen wird. Die gesamte Herzaktion wird in die Systole und die Diastole untergliedert, die jeweils aus zwei Phasen bestehen: Anspannungs- und Auswurfphase während der Systole sowie Entspannungs- und Füllungsphase während der Diastole. Die Einteilung der Herzaktionsphasen im linken Herzen mit den Druck- und Volumenstromkennlinien und den Klappenzuständen der Mitralklappe und Aortenklappe in Abhängigkeit der Zeit sind in Abb. 3 (A) dargestellt. Die vier Herzphasen sind auch im Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels nachzuvollziehen, siehe Abb. 3 (B). Die Eckpunkte der Kennlinie kennzeichnen den Beginn der vier Herzaktionsphasen.

Die Zeitdauer der **Anspannungsphase** wird durch dem vollständigen Verschluss der Mitralklappe (Punkt A) und die Öffnung der Aortenklappe (Punkt B) begrenzt. Während der Phase findet eine isovolumetrische Kontraktion des Myokards im linken Ventrikel statt. Der Druck im linken Ventrikel steigt von ca. 10 mmHg auf 80 mmHg an [37]. Wird die transvalvuläre Druckdifferenz durch den Druckanstieg im linken Ventrikel neutralisiert, endet die Anspannungsphase [32, 37, 52].

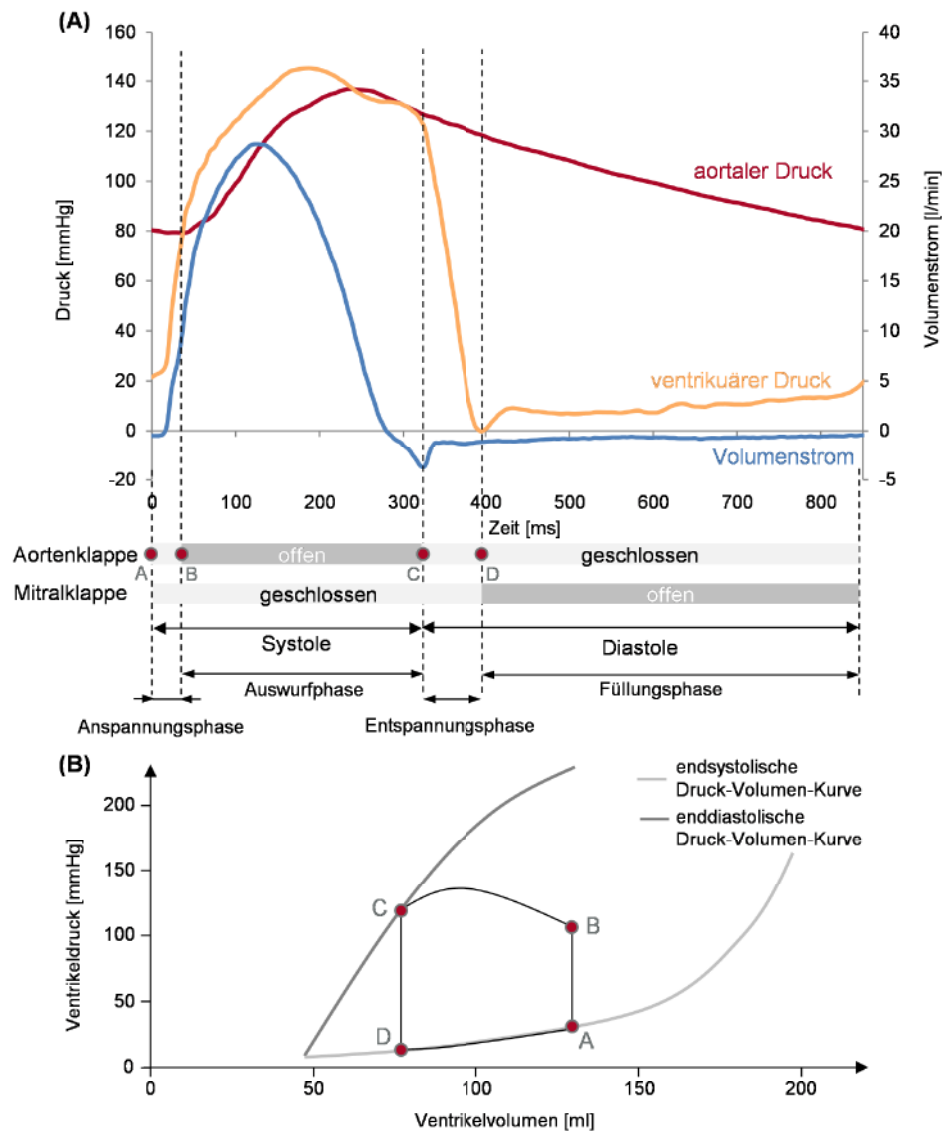


Abb. 3: Herzaktion des linken Herzens mit: (A) beispielhaften Druck- und Volumenstromkennlinien in der Aorta und dem Ventrikel, Zustände der Mitralklappe und Aortenklappe und Einteilung der Herzphasen, (B) Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels, Abb. modifiziert nach [35].

Übersteigt der Druck im linken Ventrikel den in der aufsteigenden Aorta beginnt die **Auswurfphase** und damit einhergehend die strömungsinduzierte Öffnung der Aortenklappe (Punkt B). Der Druck im linken Ventrikel steigt während der Auswurfphase weiter an, bis ein Maximum erreicht ist und fällt danach wieder leicht ab, siehe Abb. 3(B) Kurve von B nach C. Durch die geöffnete Aortenklappe strömt das Blut aus dem linken Ventrikel in die aufsteigende Aorta. Verstärkt wird der Blutstrom, der die geöffnete Aortenklappe passiert, durch eine Verkürzung des Ventrikelmyokards sodass sich die Ventilebene in Richtung der Herzspitze verschiebt. Der linke Ventrikel umfasst ein Blutvolumen von ca. 130 mL. Während der Auswurfphase werden von diesem Blutvolumen ca. 70 mL ausgeworfen (Auswurfvolumen). Das im Ventrikel verbliebene Blut wird als Restvolumen oder auch endsystolisches

Volumen bezeichnet. Auch wenn der Druck im Ventrikel während der Auswurfphase den aortalen Druck wieder unterschreitet, strömt das Blut durch dessen kinetische Energie weiter durch die Aortenklappe, bis diese schließt und der Ausstrom zum Stillstand kommt, vgl. Abb. 3 (B) Punkt C [32, 37, 52]. Während des Schließvorgangs der Aortenklappe strömt ein geringes Blutvolumen wieder zurück in den Ventrikel, das als Schließvolumen bezeichnet wird. Das effektiv geförderte Blutvolumen wird als effektives Herzzeitvolumen (engl. Cardiac Output (CO)) bezeichnet.

Das vollständige Erschlaffen des Myokards während der **Entspannungsphase** führt zu einem schnellen, isovolumetrischen Druckabfall im linken Ventrikel, siehe Abb. 3 (B) Kurve von C nach D. Die Aorten- und Mitralklappe sind geschlossen, bis der Druck im linken Ventrikel unter den im linken Atrium fällt. Daraufhin öffnet sich die Mitralklappe und die Füllungsphase des linken Ventrikels beginnt [32, 37, 52].

Bis ein Druckausgleich zwischen linken Atrium und Ventrikel erfolgt ist, füllt sich der Ventrikel mit Blut aus dem Atrium. Dabei verschiebt sich während der **Füllungsphase** die Ventilebene durch die Längenzunahme des Ventrikelmyokards wieder in Richtung der Herzbasis und begünstigt auf diese Weise den Füllungsprozess. Sobald der Druck im linken Ventrikel wieder über den Druck im linken Atrium steigt, schließt die Mitralklappe und die Füllungsphase ist beendet, vgl. Abb. 3 (B) Punkt A [52–54]. Das Blutvolumen beträgt im linken Ventrikel wieder ca. 130 mL, was auch als enddiastolisches Volumen bezeichnet wird [55].

Um eine nahezu kontinuierliche Versorgung der peripheren Organe zu gewährleisten, wird während des systolischen Druckanstiegs die Aorta gedehnt. Durch die Querschnittserweiterung von bis zu 39% wird das Blut in diesem Bereich gespeichert [37]. Fällt der Druck im linken Ventrikel zu Beginn der Diastole ab, verringert sich aufgrund der Rückstellkraft der Gefäßwand der Querschnitt der Aorta und das gespeicherte Blut wird in die peripheren Organe im Körper gefördert. Dieser Vorgang wird häufig als Windkesselfunktion der Aorta bezeichnet [36].

2.1.3 Pathophysiologische Veränderungen der Aortenklappe

Die Mortalität von Herzklappenvitien (Herzklappenerkrankungen) lag im Jahr 2020 in Deutschland absolut bei 19 872 Patienten [1]. In dem letzten Jahrzehnt wurde ein kontinuierlicher Anstieg der Mortalität, resultierend aus Herzklappenvitien, verzeichnet. Die Mortalität stieg von 16,5 bei Frauen und 18,2 bei Männern (2011, Todesfälle pro 10 000 Einwohner) auf 19,1 bzw. 21,4 (2020) [1]. Der Anstieg steht in direkter Verbindung mit der altersabhängigen epidemiologischen Entwicklung und unterstreicht die Relevanz in der Entwicklung aussichtsreicher Therapieansätze. In Europa und Nordamerika ist eine Funktionsstörung der Aortenklappe die häufigste primäre Herzklappenerkrankung, die eine Operation oder Katheterintervention zur Folge hat [56]. Die Aortenklappenstenose (AS) und die Aortenklappeninsuffizienz (AI) sind die am häufigsten auftretenden Aortenklappenvitien.

Aortenklappenstenose (AS)

Eine AS ist definiert durch eine Verengung der Aortenklappe, welche den Strömungswiderstand während der Auswurfphase innerhalb der Systole erhöht. Um eine Versorgung der peripheren Organe mit ausreichend sauerstoffangereichertem Blut zu gewährleisten, wird die Ventrikelkontraktion kompensatorisch erhöht, sodass das gleiche Auswurfvolumen ausgetrieben werden kann. Durch diese Kompensation entsteht eine erhöhte kardiale Arbeitsbelastung und eine reduzierte Effizienz des Herzens, sowie eine systolische Druckerhöhung im linken Ventrikel [57].

Die AS ist eine persistierende Erkrankung, die kontinuierlich von einer leichten Verdickung (Kalzifizierung) der Klappe bis hin zu einer schweren Verkalkung mit eingeschränkter Klappentaschenbewegung verläuft. Nach „Euro Heart Survey on Valvular Disease“ ist eine degenerative Ätiologie in 81,9% der Fälle ursächlich, gefolgt von einem rheumatischen Ursprung (11,2%) und einer Endokarditis (0,8%) [58]. Eine AS kann auch Folge eines angeborenen Herzfehlers (Verschmelzung der Kommissuren, Klappentaschenasymmetrie oder bikuspidale Aortenklappe) sein [58].

Eine AS, unabhängig von der Ätiologie, führt zur Obstruktion des LVOT. Der ventrikuläre Druck im linken Ventrikel ist unter physiologischer Normbelastung während der Auswurfphase nur um wenige mmHg höher gegenüber dem Druck in der Aorta. Bei einer Aortenklappenstenose kann die Druckdifferenz jedoch deutlich ansteigen. Die erhöhte Druckdifferenz über die stenosierte Klappe resultiert aus einem erhöhten Widerstand und Turbulenzen distal der Aortenklappe. Dieses Phänomen wird vereinfacht mathematisch über das Hagen-Poiseuille-Gesetz begründet:

$$Q = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta} \cdot \frac{\Delta p}{l} \quad (2.1)$$

Der Blutvolumenstrom Q ist folglich proportional zur vierten Potenz des Radius des Gefäßes r und zum über eine Länge l vorliegenden Druckverlust Δp bei gleichbleibender Viskosität η . Die Höhe des Druckanstiegs ist demnach von dem Schweregrad der Stenose bzw. der Reduktion des Gefäßinnenradius sowie dem Blutvolumenstrom abhängig [36]. Die Hagen-Poiseuille-Gleichung gilt prinzipiell für laminare stationäre Rohrströmungen, weshalb eine konkrete Anwendung der Gleichung zur Berechnung der Druckdifferenz über eine stenosierte Aortenklappe nur bedingt möglich ist.

Die Kalzifizierung der Aortenklappe ist ein Prozess, an dem zelluläre und molekulare Vorgänge beteiligt sind. Der genaue pathophysiologische Prozess der Kalzifizierung ist jedoch noch nicht vollständig verstanden und ist aus diesem Grund Gegenstand aktueller internationaler Forschung [59]. In Abb. 4 ist eine gesunde humane Aortenklappe und zum Vergleich eine kalzifizierte und stenosierte Aortenklappe abgebildet.

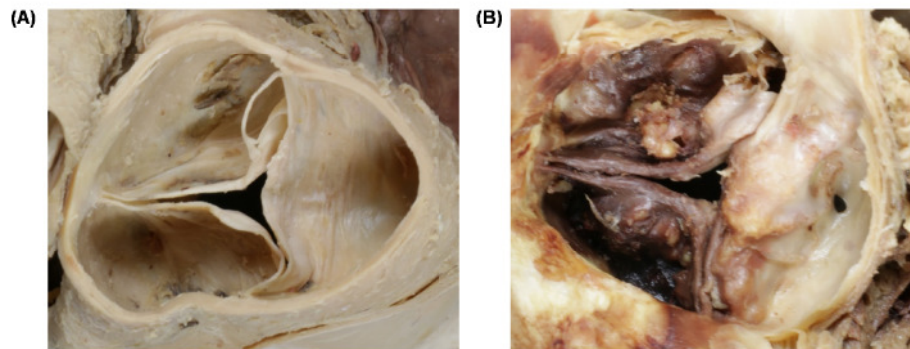


Abb. 4: Vergleich einer (A) humanen gesunden Aortenklappe und einer (B) stenosierten und kalzifizierten Aortenklappe. Die Aufnahmen erfolgten in Kooperation mit dem Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock.

Die diagnostische Bewertung der AS wird mittels Echokardiographie durchgeführt, mit der eine anatomische Bewertung der Klappentaschen und die Feststellung des Ausmaßes der Kalzifizierung ermittelt wird. Der Schweregrad der AS wird durch die antegrade (transvalvuläre) Strömungsgeschwindigkeit, eine kontinuieritätsbasierte Klappenöffnungsfläche und den mittleren Druckgradienten im Ventrikel quantifiziert. Eine gesunde humane Aortenklappe weist eine Klappenöffnungsfläche von $A = 2 \text{ cm}^2$ bis 4 cm^2 auf, die mittlere Druckdifferenz liegt bei ca. $\Delta p = 20 \text{ mmHg}$ und die maximal auftretende antegrade Geschwindigkeit wird zwischen $u_{max} = 1,0 \text{ m s}^{-1}$ und $2,0 \text{ m s}^{-1}$ gemessen. Prospektive Studien zeigten bei der hämodynamischen Progression einen Anstieg der antegraden Geschwindigkeit in der Auswurfphase von $\Delta u = 0,3 \text{ m s}^{-1}$ und eine Abnahme der Klappenöffnungsfläche um $\Delta A = 0,1 \text{ cm}^2$ pro Jahr [60–62]. Basierend auf diesen klinischen Parametern wird das Fortschreiten der AS in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Die Einteilung der Schweregrade der AS ist in Tab. 1 nachzuvollziehen.

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade einer kontinuierlich fortschreitenden Aortenklappenstenose mit klinischen Parametern.

| diagnostische Parameter | Schweregrad I | Schweregrad II | Schweregrad III |
|---|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| maximale antegrade Geschwindigkeit | $< 3,0 \text{ m s}^{-1}$ | $3,0 - 4,0 \text{ m s}^{-1}$ | $> 4,0 \text{ m s}^{-1}$ |
| mittlerer Druckgradient | $< 25 \text{ mmHg}$ | $25 - 40 \text{ mmHg}$ | $> 40 \text{ mmHg}$ |
| Klappenöffnungsfläche | $> 1,5 \text{ cm}^2$ | $1,0 - 1,5 \text{ cm}^2$ | $< 1,0 \text{ cm}^2$ |

Eine Vorstufe der Schweregrade der AS betrifft Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben an einer AS zu erkranken, eine Veränderung der diagnostischen Parameter ist jedoch nicht festzustellen. Treten leicht erhöhte antegrade Geschwindigkeiten im Bereich der Aortenklappe ($u_I = 2,0 \text{ m s}^{-1}$ bis $2,9 \text{ m s}^{-1}$), in Kombination mit einer leicht erhöhten mittleren Druckdifferenz ($< 25 \text{ mmHg}$) und einer Klappenöffnungsfläche zwischen $A_I = 2,0 \text{ cm}^2$ und $1,5 \text{ cm}^2$ auf, ist von einem **Schweregrad I** auszugehen. In dieser Phase ist eine diagnostizierbare

AS bereits vorhanden. Steigen die antegrade Geschwindigkeit und die mittlere Druckdifferenz an, wird eine moderate AS mit **Schweregrad II** diagnostiziert. Die Klappenöffnungsfläche wird auf $A_{II} = 1,5 \text{ cm}^2$ bis $1,0 \text{ cm}^2$ minimiert. Trotz Fortschreiten der AS und veränderten diagnostischen Parametern gegenüber Schweregrad I bleibt auch Schweregrad II weitestgehend asymptomatisch. Klinische Symptome sind ab **Schweregrad III** und damit dem höchsten Schweregrad der AS festzustellen. Mit maximalen antegraden Geschwindigkeiten über $u_{III} > 3,0 \text{ m s}^{-1}$, einer erhöhten mittleren Druckdifferenz von $\Delta p_{III} > 40 \text{ mmHg}$ und einer Klappenöffnungsfläche von $A_{III} < 1,0 \text{ cm}^2$ ist eine hochgradige linksventrikuläre Kompensation der AS notwendig.

Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Als Aortenklappeninsuffizienz wird ein unvollständiger Verschluss der Aortenklappe bezeichnet. Durch die Fehlfunktion im Schließverhalten entsteht ein erhöhter Blutrückstrom in den linken Ventrikel. Die häufigste Ursache einer Aortenklappeninsuffizienz sind degenerative Prozesse. Aus pathophysiologischer Sicht schließen die Klappentaschen während der Diastole nicht mehr vollständig. Dementsprechend entsteht ein Leckageblutstrom während der Diastole, der in der nachfolgenden Systole wieder ausgeworfen werden muss, sodass ein Blutpendelvolumen entsteht und das effektive Herzzeitvolumen sinkt. Das Pendelvolumen führt sukzessiv zu einer Volumenüberbelastung. Eine natürliche Kompensation ist nur bedingt möglich, da der Herzmuskel überbelastet wird und versagen kann. Häufig ist eine Aortenklappeninsuffizienz eine direkte Folge einer Aortenklappenstenose. Durch die hohe Belastung bei einer Aortenklappenstenose wird das Gefäß irreversibel gedehnt, sodass ein vollständiger Klappentaschenschluss nicht mehr möglich ist.

Die AI kann durch eine primäre Erkrankung der Aortenklappentaschen und/oder eine Anomalie der Aortenwurzel oder aufsteigenden Aorta verursacht werden. Degenerative trikuspidale und bikuspidale AI sind in westlichen Ländern häufigste Ätiologie. Andere Ursachen können eine infektiöse und rheumatische Endokarditis sein. Die Echokardiographie ist eine Schlüsseluntersuchung um die Klappenanatomie und damit die AI zu quantifizieren [56].

2.1.4 Therapieansätze und Risikostratifizierungsmodelle der Aortenklappenvitien

Als Therapieansatz für eine AS oder AI mit hohem Schweregrad ist ein Aortenklappenersatz unerlässlich. Dafür können aktuell zwei Therapieansätze gewählt werden. Als Standardtherapie für Patienten mit einer schweren symptomatischen AS gilt ein chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR). Für Patienten deren Operationsrisiko zu hoch für die Anwendung eines SAVR ist, gab es lange Zeit keine Therapiemöglichkeit einer schweren AS. Sie galten aufgrund der vielen Komorbiditäten als inoperabel. Um auch Hochrisikopatienten eine Therapiemöglichkeit zu bieten, wurde die minimalinvasive Therapie mit einem Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) entwickelt. Dieser Therapieansatz hat sich zu einer konkurrenzfähigen Alternative im Vergleich zum SAVR etabliert [63].

Zur Beurteilung des Operationsrisikos können verschiedene Risikostratifizierungsmodelle betrachtet werden, die das Letalitätsrisiko nach einer herzchirurgischen Behandlung beurteilen. Als Bewertungsscores werden sowohl der EuroSCORE II (engl. European System for Cardiac Risk Evaluation) als auch der STS Score (engl. Society of Thoracic Surgeons) verwendet [64], vgl. Tab. 2. Für die Auswahl des Therapieverfahrens werden sowohl das operative Risiko als auch der potenzielle Nutzen für den Patienten berücksichtigt. Die endgültige Entscheidung über den Therapieansatz wird in der Regel von einem Heart-Team patientenindividuell getroffen, das interdisziplinär aufgestellt ist und aus Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten und Radiologen bestehen kann [65].

Tab. 2: Risikostratifizierungsmodelle zur Beurteilung des Letalitätsrisikos nach einer herzchirurgischen Behandlung, die zur Auswahl des Therapieverfahrens vom Heart-Team hinzugezogen werden [65].

| Stratifizierungsmodell | Score | Risiko |
|------------------------|---------|--------------------------------|
| STS-Score | <4% | geringes Letalitätsrisiko |
| | 4% - 8% | intermediäres Letalitätsrisiko |
| | ≥8% | hohes Letalitätsrisiko |
| EuroSCORE II | <4% | geringes Letalitätsrisiko |
| | 4% - 9% | intermediäres Letalitätsrisiko |
| | >9% | hohes Letalitätsrisiko |

Jährlich werden über 8 000 SAVR-Eingriffe in Deutschland vorgenommen [1]. Chirurgisch implantierte Aortenklappenprothesen können in mechanische und biologische Prothesen differenziert werden. Die Anzahl an implantierten biologischen Aortenklappenprothesen hat seit einigen Jahren jedoch die Anzahl implantierter mechanischer Aortenklappenprothesen überstiegen [1]. Dieser Trend wird unter Anderem durch auftretende Komplikationen der mechanischen Klappen begründet, die zur Thrombogenisierung neigen und demzufolge eine lebenslange Antikoagulationstherapie erfordern. Eine Antikoagulationstherapie ist nach Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese nicht zwingend notwendig. Dafür weisen biologische Prothesen eine begrenzte Dauerhaltbarkeit (10-12 Jahre) auf, nach der häufig eine Revisionstherapie notwendig wird [66, 67].

Ein TAVR wurde erstmalig 2002 von Alain Cribier erfolgreich in einen Menschen implantiert [2]. Mit diesem Therapieansatz kann auf eine traumatische Sternotomie und einen kardiopulmonalen Bypass verzichtet werden. Ein Führungsdraht wird meistens retrograd durch die Aorta in der Aortenwurzel positioniert und anschließend ein Kathetersystem mit aplizierter Aortenklappenprothese eingeführt. Dabei werden die nativen, kalzifizierten Klappentaschen radial verdrängt, verbleiben jedoch im Patienten, und die expandierte TAVR-Prothese übernimmt unmittelbar die Funktion der Aortenklappe.

Das geringe Operationstraumata hat in den letzten Jahren das Interesse an der Ausweitung der Patientengruppe auf Patienten mit geringerem Operationsrisiko erhöht. Aufgrund von

konkurrenzfähigen 30-Tage und Ein-Jahres-Ergebnissen in randomisierten klinischen Studien wurde die Indikation des TAVR-Verfahrens auf Patienten mit mittlerem oder niedrigem Operationsrisiko erweitert [3, 48, 68–70]. Mit den positiven Entwicklungen und der Einsatzbereichserweiterung erhöhte sich die absolute Anzahl implantierter TAVR, siehe Abb. 5. Während 2013 noch mehr SAVR gegenüber TAVR durchgeführt wurden, steigt die Zahl der TAVR Implantationen in Deutschland kontinuierlich und erreichte 2019 absolut 24 321 Eingriffe. Im Jahr 2020 ist ein geringfügiger Rückgang durchgeführter TAVR-Implantation festzustellen. Dieser Rückgang wird im Herzbericht (2021) als Folge der COVID-19-Pandemie erklärt [1]. Gegenüber den 8 049 SAVR-Eingriffen sind nach dem Herzbericht aber immer noch 7 730 mehr TAVR-Verfahren im Jahr 2020 durchgeführt worden [1].

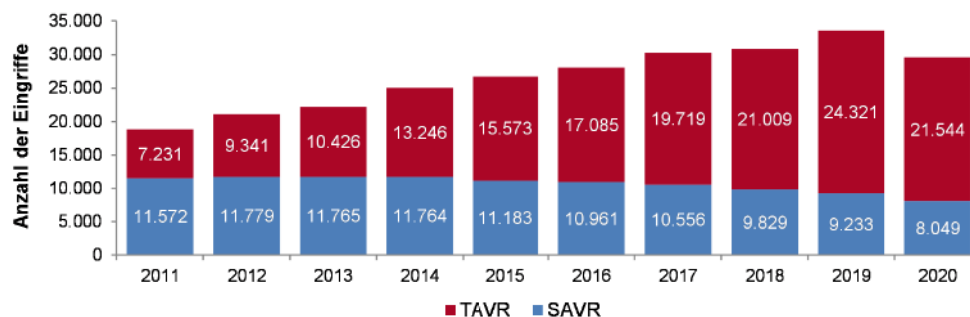


Abb. 5: Konventionelle Aortenklappeneingriffe erfasst in der DGTHG-Leistungsstatistik und dem Qualitätsreport des IQTIG unterschieden in chirurgische Eingriffe (SAVR) und minimalinvasive Eingriffe (TAVR) von 2011 bis 2020 in Deutschland, modifiziert nach [1].

Seit der ersten Generation von TAVR hat eine stetige Entwicklung zur Steigerung der Effektivität und Sicherheit stattgefunden. Eine Übersicht über die etablierten TAVR und neuesten Generationen soll im folgenden Kapitel gegeben werden.

2.2 Entwicklungsstand des minimalinvasiv implantierbaren TAVR

2.2.1 Stand der Technik und Applikation von TAVR

Aufgrund der kurzzeitigen Historie und der positiven Ergebnisse ist der TAVR-Markt ein stark wachsender Markt mit hohem Entwicklungspotenzial. Gegenwärtig sind sieben Hersteller mit Conformité Européenne (CE)-zugelassenem TAVR im internationalen Wettbewerb. Die Hauptunterscheidungsmerkmale von TAVR sind die Materialien des Stents und des Klappenkörpers, das damit einhergehende Expansionsverfahren, die Positionierungsmöglichkeit und die verfügbaren Größen. Eine Übersicht aller CE-zertifizierten TAVR, deren Hersteller und wesentliche Unterscheidungsmerkmale ist in Tab. 3 gegeben. Ersichtlich ist, dass fast alle TAVR Hersteller bereits eine zweite TAVR-Generation im internationalen Wettbewerb haben. Dabei handelt es sich häufig um eine technische Weiterentwicklung der vorherigen Generation.

Tab. 3: Überblick der im internationalen Wettbewerb stehenden TAVR, deren Hersteller und Unterscheidungsmerkmale [71–84].

| TAVR | Hersteller | Annulusbereich | Expansion | Implantationsort des TAVR | CE-Zertifizierung |
|-----------------|----------------------|----------------|------------|---------------------------|-------------------|
| Sapient | Edwards Lifesciences | 16 - 29 mm | BE | supra-A | 2007 |
| CoreValve | Medtronic | 18 - 29 mm | SE | supra-A | 2007 |
| Sapient XT | Edwards Lifesciences | 16 - 29 mm | BE | intra-A | 2010 |
| JenaValve | JenaValve Technology | 21 - 27 mm | SE | supra-A | 2011 |
| Acurate | Symetis SA* | 21 - 27 mm | SE | supra-A | 2011 |
| Lotus*** | Boston Scientific | 20 - 27 mm | mechanisch | intra-A | 2013 |
| Portico | St. Jude** | 19 - 27 mm | SE | intra-A | 2014 |
| Sapient 3 | Edwards Lifesciences | 18 - 28 mm | BE | intra-A | 2015 |
| Evolut R | Medtronic | 18 - 30 mm | SE | supra-A | 2015 |
| Acurate Neo | Symetis SA* | 21 - 27 mm | SE | supra-A | 2015 |
| Allegra | NVT | 19 - 28 mm | SE | supra-A | 2017 |
| Evolut Pro | Medtronic | 18 - 30 mm | SE | supra-A | 2017 |
| Centera*** | Boston Scientific | 18 - 26 mm | SE | intra-A | 2018 |
| Sapient 3 Ultra | Edwards Lifesciences | 18 - 28 mm | BE | intra-A | 2020 |
| Acurate Neo 2 | Boston Scientific | 21 - 27 mm | SE | supra-A | 2020 |
| Trilogy | JenaValve Technology | 21 - 27 mm | SE | supra-A | 2021 |
| Navitor | Abott Laboratories | 19 - 27 mm | SE | intra-A | 2021 |

SE – selbstexpandierend; BE – ballonexpandierbar; intra-A – intra-annular; supra-A – supra-annular

* 2017 von Boston Scientific übernommen, ** 2017 von Abbott Laboratories übernommen

*** Diese TAVR wurden von den Herstellern wieder vom Markt genommen

In Abb. 6 sind anhand einer Darstellung der Evolut Pro von Medtronic (Medtronic plc, IRL) die drei Kompartimente abgebildet, in die ein TAVR eingeteilt werden kann: den Einstrombereich, den Klappentaschenbereich und den Ausstrombereich. Je nach Designkonzept sind diese Bereiche unterschiedlich gestaltet. Im Wesentlichen besteht ein TAVR aus einem Stent oder rigiden Gerüst und den Klappentaschen, die an den Kommissurpunkten am Stentgerüst verankert sind und ihre Formgebung maßgeblich durch die Kommissurlinie erhalten. Zur Vermeidung von Leckagen ist außerdem ein inneres und ggf. äußeres Skirt vorhanden, eine Art Schürze die im Einstrombereich des TAVR angebracht wird.

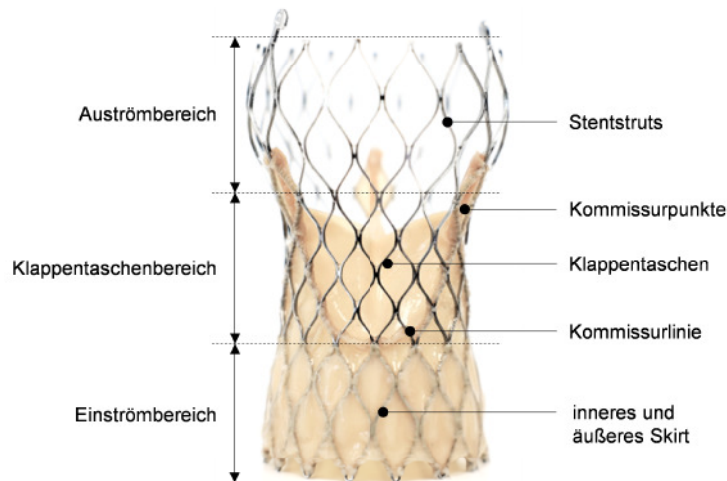


Abb. 6: Darstellung der Evolut Pro (Medtronic plc, IRL) – Einteilung eines TAVR in den Einströmbereich, Klappenbereich und Ausströmbereich sowie die Bezeichnung der fundamentalen Komponenten eines TAVR.

Die Expansionsverfahren können in selbstexpandierende, ballonexpandierbarer und mechanische Expansionsverfahren kategorisiert werden, vgl. Abb. 7. Die größte Diversität kommerziell zugelassener TAVR ist bei den selbstexpandierenden TAVR zu identifizieren, vgl. Tab. 3. Das Material des Stentgerüsts besteht bei den selbstexpandierenden TAVR aus einer Nickel-Titan-Legierung (nachfolgend Nitinol genannt) [77, 85]. Dieser Werkstoff wird aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften hinsichtlich des Formgedächtnis, der Superelastizität und der plastischen Formbarkeit bei niedrigen Temperaturen für die Herstellung von selbstexpandierenden TAVR-Stents präferiert [80, 86]. Vorteile der selbstexpandierenden TAVR werden in der Repositionierbarkeit gesehen. Ballonexpandierbare TAVR bestehen häufig aus einem medizinischen Edelstahl wie einer Cobalt-Chrom-Legierung, die aufgrund ihrer hohen spezifischen Festigkeit verwendet wird. Andere Expansionsoptionen, wie die mechanische Expansion wurden nur vereinzelt gewählt [80].

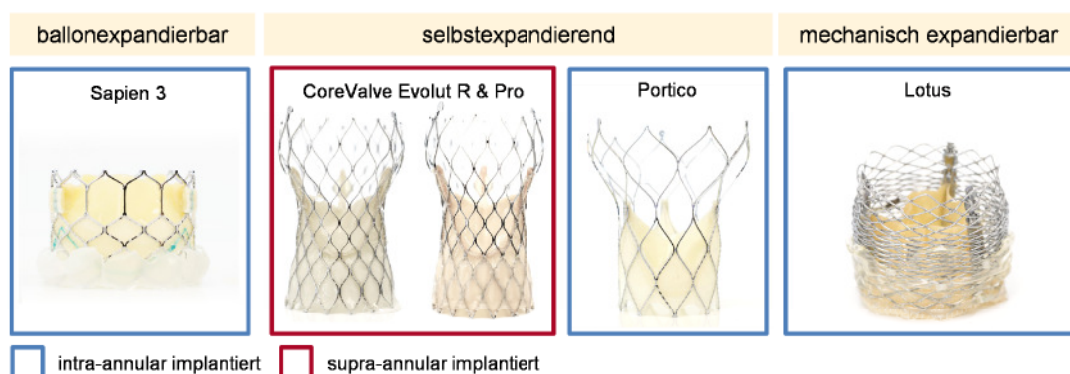


Abb. 7: Kategorisierung der TAVR nach Implantationsarten (ballonexpandierbar, selbstexpandierend und mechanisch expandierbar) und Kennzeichnung der Implantationszonen (intra-annular und supra-annular) mit exemplarischen Darstellungen einiger am internationalen Markt zertifizierten TAVR: Sapien 3 (Edwards Lifesciences Corp., USA); CoreValve Evolut R und CoreValve Evolut Pro (Medtronic plc, IRL); Portico (Abbott Laboratories, USA); Lotus (Boston Scientific Corp., USA).

Die Klappentaschen bestehen aus bovinen oder porcinen Perikard. Für innovative TAVR-Konzepte wird an der Verwendung polymerbasierter Materialien geforscht [87–91]. Bisher existiert aber noch kein TAVR dieser Art am internationalen Markt. Eine weitere Klassifizierung der TAVR kann hinsichtlich der Implantationsstrategie vorgenommen werden. Wie in Abb. 7 farblich umrahmt, können TAVR intra-annular oder supra-annular implantiert werden. Eine intra-annular implantierte Klappe ersetzt die funktionsunfähige native Aortenklappe an ihrem natürlichen Ort. Die basalen Ansätze der prothetischen Klappentaschen werden auf Höhe der Annulusebene implantiert. Mit den supra-annular implantierten TAVR wird die Strategie verfolgt, die prothetische Klappe oberhalb des kalzifizierten Annulus zu implantieren. Die supra-annulare Positionierung soll eine Öffnungsfläche der TAVR ermöglichen, die vergleichbar mit der Öffnungsfläche einer gesunden nativen Aortenklappe ist.

Sowohl die Stenteigenschaften als auch die Implantationsstrategie sind ausschlaggebend für die ausgewiesenen Implantationsdurchmesser eines TAVR. Aufgrund variierender Annulusdurchmesser innerhalb der Patientenkohorte wurden unterschiedliche TAVR-Größen eines Implantats entwickelt. Auf diese Weise wird anhand der Herstellerangaben die geeignete Größe patientenindividuell ausgesucht. Eine Übersicht der vorhandenen Größen ausgewählter TAVR und geeigneten Implantationsdurchmesser ist in Abb. 8 dargestellt.

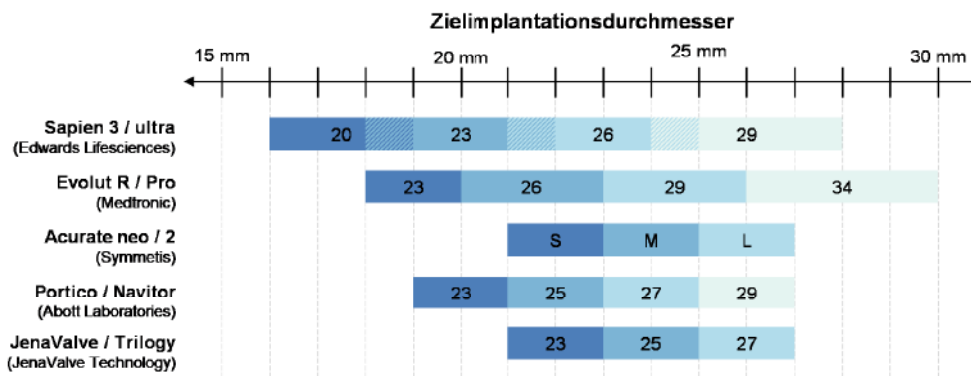


Abb. 8: Übersicht der Herstellerangaben bezüglich der verfügbaren Größen der TAVR und deren vorgesehene Bereiche für den Annulusdurchmesser am Implantationsort [71–84].

Trotz positiver Ergebnisse in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit wurden in den anfänglichen Jahren der TAVR eine Reihe von Komplikationen festgestellt [83]. Seitdem wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, die Limitationen der ersten TAVR-Generation zu überwinden und das Verfahren zu vereinfachen, um Komplikationen zu reduzieren. Die erste Generation TAVR zeichnete sich grundlegend durch einen Stent mit Klappentaschen und einem inneren Skirt aus. Sowohl Edwards Lifesciences Corp. (USA), Medtronic plc (IRL), JenaValve Technology (USA/GER), Symetis SA (CHE), Boston Scientific Corp. (USA) als auch St. Jude Medical (USA) haben zwischen 2007 und 2014 einen CE-zertifizierten TAVR auf den Markt gebracht [71–84]. Die Lotus von Boston Scientific wurde aber aufgrund von Komplexitäten im Zusammenhang mit dem Applikationssystem wieder vom Markt genommen [92].

Die zweite Generation der TAVR ist durch die Prävention paravalvuläre Leckage (PVL) geprägt. Entweder wurde das Stentdesign angepasst, um eine bessere Radialkraft zu erreichen, wie bspw. bei der Evolut R (Medtronic), oder ein äußeres Skirt an den Stent angebracht (Sapien 3 und Acurate Neo). Das Auftreten von PVL konnte durch diese Maßnahmen reduziert werden [79]. 2017 adaptierte auch Medtronic mit der Evolut Pro den TAVR mit einem äußeren Skirt. Das Stentdesign blieb im Vergleich zur Evolut R weitestgehend gleich [93]. Seit 2020 wurde eine dritte Generation TAVR am internationalen Markt zugelassen. Mit der Acurate Neo 2 (Boston Scientific) und der Sapien 3 Ultra (Edwards Lifesciences) ist ein Trend zu höheren äußeren Skirts zu verzeichnen [94, 95]. Abbott Laboratories ließ erstmals einen TAVR (Navitor) zertifizieren, der im Stent- und Klappendesign der Portico entspricht und um ein äußeres, weitmaschig angenähtes Skirtdesign erweitert wurde [96].

Eine detaillierte Betrachtung der Eigenschaften und klinischen Ergebnisse etablierter TAVR können in Übersichtsarbeiten von Fanning et al. (2013), Schäfer et al. (2016) und Prendergast et al. (2019) nachvollzogen werden [80, 81, 84]. Zudem hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) ein Konsensuspapier zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation im Jahr 2020 veröffentlicht, in dem Stellung zur aktuellen klinischen Datenlage klappenassoziiierter Komplikationen genommen wurde [5].

2.2.2 Klinische Komplikationen bei dem Einsatz von TAVR

Seit der erstmaligen erfolgreichen Implantation eines TAVR konnten akut auftretende Komplikationen bereits reduziert werden. Trotzdem werden noch Komplikationen, wie die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation, PVL, Schlaganfälle, Thrombosen und eine reduzierte Dauerfestigkeit [97] detektiert, wie die klinischen Studien der am häufigsten implantierten TAVR für Patienten mit niedrigen Operationsrisiko (PARTNER 3 Low Risk und Evolut Low Risk) zeigen, siehe Abb. 9.

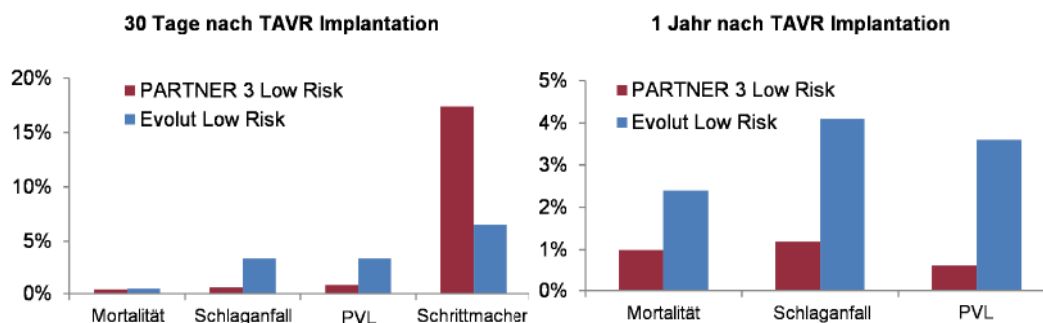


Abb. 9: Klinische Ereignisse 30 Tage und 1 Jahr nach Implantation eines TAVR für eine Patientenkohorte mit geringem Operationsrisiko; Vergleich der Low Risk Studien zur Sapien 3 (Edwards Lifesciences, USA) und Evolut R/Pro (Medtronic, IRL), erstellt nach [97].

Die mittlerweile am häufigsten auftretende akute Komplikation ist die Notwendigkeit einer periprozeduralen permanenten Schrittmacherimplantation (engl. Permanent Pacemaker Intervention (PPMI)). In einer Übersichtsarbeit von van Rosendahl et al. [98], die insgesamt 49 klinische Studien implizierte, wurde eine Gesamtrate erforderlicher PPMI bei 13% der Patienten nach Implantation eines TAVR festgestellt. Dabei wurde das Ereignis nach Implantation einer CoreValve fünf Mal häufiger diagnostiziert im Vergleich zu der Sapien [98]. Der Fokus technischer Entwicklungen bei den neueren Generation des TAVR wurde in den letzten Jahren kaum auf die Verringerung der Notwendigkeit von PPMI gelegt. Ein Grund dafür könnte die höhere Mortalitätsrate bei Komplikationen wie der PVL sein, während die prognostische Bedeutung der PPMI unklar ist [97]. Für die erste Generation von TAVR wurde eine leichte PVL bei 20% bis 80% der Patienten festgestellt, eine mäßige bis schwere PVL bei 5% bis 22% [99]. In einer Metaanalyse von Athappan et al. (2013), bei der insgesamt 45 Studien einbezogen wurden, konnte insgesamt eine Komplikationsrate von 11,7% ermittelt werden, mit einem signifikant höheren Risiko nach Implantation eines CoreValve TAVR 16,0% gegenüber einem Sapien TAVR 9,1% ($p=0,005$) [100]. Mit neueren TAVR Generationen ist das Risiko einer schweren PVL deutlich gesunken. Insbesondere in den Patientenkohorten mit niedrigen Operationsrisiko (PARTNER 3-Studie) ist nur noch eine Komplikationsrate einer mittelschweren bis schweren PVL von 0,8% 30 Tage nach Implantation zu verzeichnen [4]. Die Evolut Low Risk Trial Studie bestätigt auch eine Reduktion auftretender PVL für die von Medtronic entwickelte TAVR (3,5%; 30 Tage nach Implantation) [6]. Bedingt ist die Reduktion durch technische Weiterentwicklungen wie die Verwendung eines äußeren Skirts zur Abdichtung der TAVR an der Gefäßwand sowie eine Evolution bei der Repositionierbarkeit von TAVR [93].

Mit einer weitaus geringeren Inzidenz (PARTNER 3 Studie: 0,6%; 30 Tage nach Implantation [4], Evolut Low Risk Trial: 0,5%; 30 Tage nach Implantation [6]) tritt postprozedural ein Schlaganfall oder eine Embolie auf. Insgesamt konnte bestätigt werden, dass das Schlaganfallrisiko mit steigender medizinischer Erfahrung gesunken ist [101]. Trotz dessen ist das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Embolie mit einer erheblich erhöhten Mortalität oder Einschränkung der Lebensqualität verbunden, weshalb Maßnahmen zur weiteren Reduktion dieser Komplikation erforderlich sind.

Aufgrund vermehrt auftretender Komorbiditäten der bislang therapierten Patientenkohorte und der damit einhergehenden geringeren Lebenserwartung, war die Dauerfestigkeit nur eingeschränkt bewertbar. Zudem liegen Langzeitdaten neuer Generationen von TAVR aufgrund der kurzen Zeitdauer seit der Markteinführung noch nicht vor. Bislang sind nach ISO 5840:1 (2021) Nachweise der Dauerhaltbarkeit für Bestandteile des TAVR, die zu einer sukzessiven Verschlechterung der Klappenfunktion führen, von mindestens 200 Mio. Lastzyklen erforderlich [15]. Dies entspricht bei Annahme einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 70 bpm einer Funktionsfähigkeitsanforderung von 5,4 Jahren.

Die vielversprechenden bislang erhobenen klinischen Ergebnisse haben dazu geführt, dass das TAVR Verfahren 2017 für Patienten mit einem moderaten Operationsrisiko [83] und 2019 sogar für Patienten mit einem geringeren Operationsrisiko von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen wurden [3, 8, 23, 69, 70]. Mit den Erweiterungen der Patientenkohorte steigt die durchschnittliche zu erwartende Lebensdauer der Patienten, weshalb die Dauerfestigkeit des TAVR einen bestimmenden Entscheidungsfaktor für klinische Langzeitergebnisse darstellt [102]. Aufgrund der fehlenden Konsistenz bei der Bewertung der Dauerfestigkeit von TAVR wurde 2017 eine Erklärung der „European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions“ veröffentlicht [103], in welcher vier pathologische Prozesse für die Funktionsstörung eines TAVR definiert wurden:

- strukturelle Verschlechterung eines TAVR, aufgrund intrinsischer degenerativer Veränderungen der Klappentaschen,
- nicht strukturelle Verschlechterungen, die durch den Implantationsvorgang hervorgerufen werden,
- Klappenthrombose, die zur Funktionsstörung mit oder ohne Thromboembolie führt,
- Endokarditis, die eine infektiös bedingte Funktionsstörung hervorruft.

Das Verständnis für die Dauerfestigkeit von TAVR sowie den Faktoren, die zu einer Funktionsbeeinträchtigung führen, muss dementsprechend erweitert werden [104]. Insbesondere das Auftreten einer Klappenthrombose in verschiedenen Schweregraden wurde in den letzten Jahren in klinischen Studien untersucht und rückt zunehmend in den Fokus der TAVR Entwicklung [11, 104–106]. Dabei steht die zunächst unterschätzte Inzidenz, der Entstehungsprozess sowie die Bewertung des Patientenrisiko im Vordergrund und ist im nachfolgenden Kapitel detaillierter beschrieben.

2.3 Klappenthrombose – Komplikation nach Implantation eines TAVR

2.3.1 Inzidenz und klinische Relevanz der Klappenthrombose

Eine Klappenthrombose kann in zwei verschiedene Entitäten unterschieden werden: die klinische Klappenthrombose (KLT) und die subklinische Klappenthrombose (SLT), vgl. Abb. 10. Die klinische Klappenthrombose führt durch obstruktive Thrombusbildung zu einer erhöhten transvalvulären Druckdifferenz [107]. Daraus resultierend treten klinisch relevante Symptome auf, die häufig den Symptomen einer Herzinsuffizienz gleichen. Die Inzidenz einer klinisch symptomatischen Klappenthrombose ist verhältnismäßig gering. Latib et al. (2015) stellten eine Inzidenz von 0,6% innerhalb der ersten zwei Jahre nach Implantation eines TAVR fest [108]. Zu den diagnostischen Kriterien gehören ein transthorakaler Anstieg der mittleren paravalvulären Druckdifferenz und eine stark reduzierte Klappenkinematik [109].

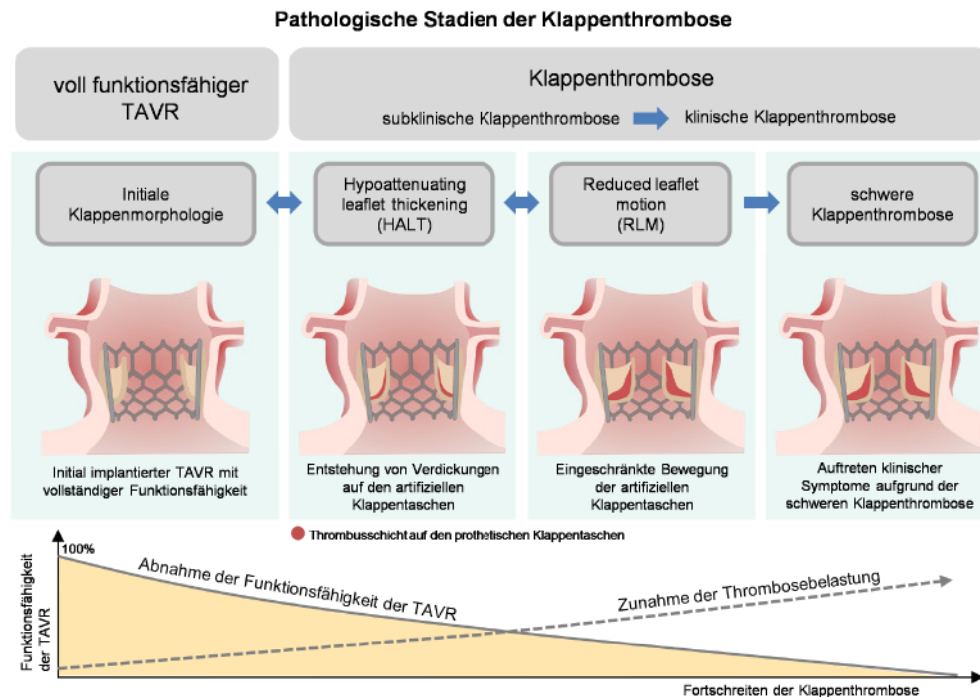


Abb. 10: Schematische Darstellung der morphologischen Veränderungen eines TAVR über das Auftreten einer subklinischen Klappenthrombose mit hypoattenuierender Klappenverdickung (HALT) und reduzierter Klappenbewegung (RLM) bis hin zu einer klinisch symptomatischen Klappenthrombose; Abb. modifiziert nach [107].

Die SLT ist lange Zeit ein Zufallsbefund gewesen, da keine klinisch relevanten Symptome auftreten [107]. Die SLT wird charakterisiert durch eine dünne Thrombusschicht auf den künstlichen Klappentaschen, die zu einer Klappenverdickung (engl. HypoAttenuating Leaflet Thickening (HALT)) in Kombination mit einer reduzierten Klappenbewegung (engl. Reduced Leaflet Motion (RLM)) führen kann, vgl. Abb. 10. Ein Anstieg der transvalvulären Druckdifferenz wird hingegen nicht verzeichnet [110]. Durch eine gezielte Bildgebung mit vierdimensionaler Computertomographie (4D CT) konnte festgestellt werden, dass eine SLT nach Implantation eines TAVR häufiger auftritt, als lange Zeit angenommen [110]. In einer Übersicht über die durchgeführten klinischen Studien zur Inzidenz der SLT von Kanjanauthai et al. konnten Inzidenzwerte im Bereich von $\leq 5\%$ bis 40% festgestellt werden [10, 111–116]. In einer Übersichtsstudie von Chakravarty et al. wurden 13% von 752 Patienten mit SLT nach Implantation eines TAVR identifiziert [11]. Da die klinische Relevanz der SLT noch unklar ist, wurde von der FDA die Untersuchung dieser klinischen Komplikation sowie CT-Substudien für das Zulassungsverfahren gefordert [117]. Dies führte zur Einrichtung von zwei Registern zur Bewertung von Klappenthrombosen und deren Behandlung mit Antikoagulation (RESOLVE Register, NCT02318342) sowie der Bewertung der SLT mit 4D CT (SAVORY Register, NCT02426307) [10]. In diesen Registern sind Unterschiede in den Inzidenzwerten der SLT für verschiedene TAVR-Typen festzustellen, vgl. Abb. 11 [11]. Die dargestellten Ergebnisse zeigen Unterschiede im Auftreten der SLT verschiedener TAVR.

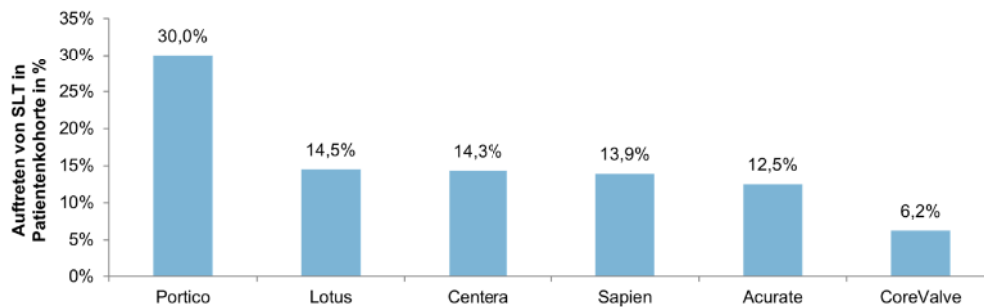


Abb. 11: Inzidenzwerte einer subklinischen Klappenthrombose für verschiedene TAVR nach einer Übersicht von Chakravarty et al. (2017) [11].

Während bei der klinisch symptomatischen Klappenthrombose der Handlungsbedarf eindeutig ist, sind klinische Auswirkungen und die Notwendigkeit der Intervention bei der SLT noch ungewiss [118]. Die Bildung einer Klappenthrombose ist jedoch ein Prädiktor für degenerative Prozesse, sodass langfristig die Entstehung von Thrombosen vermieden werden sollte. Um den erhöhten Inzidenzwerten einer SLT entgegen zu wirken, ist es notwendig die Faktoren bei der Entstehung zu verstehen.

2.3.2 Faktoren zur Entstehung einer Klappenthrombose

Die Bildung einer Klappenthrombose kann als abnormes Funktionsverhalten der Hämostase verstanden werden [119]. Dabei kommt es zu einer komplexen Wechselwirkung zwischen der Gefäßwand, den im Blut befindlichen Aggregaten und zahlreichen Enzymen und chemischen Faktoren. Nach Cito et al. (2013) kann die räumlich-zeitliche Entstehung eines Thrombus bzw. Gerinnsels durch 80 kinetische Reaktionen, die Diffusion der biochemischen Produkte der Blutgerinnung und Konvektionskräfte des Blutflusses modelliert werden [119]. Historisch gewachsen wird zur Diskussion der Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Thrombose häufig die Virchow Triade verwendet [120–122]. Rudolf Virchow war einer der ersten Mediziner, der sich mit pathologischen Veränderungen auf zellulärer Ebene befasste und postulierte, dass die Entstehung eines Thrombus durch zelluläre Pathologien verursacht wird [13]. Die daraus entstandene Virchow Triade umfasst drei Eigenschaften in der Physiologie, die zu einer Thrombose führen können: Endothelschädigungen, Veränderungen der Blutzusammensetzung und hämodynamische Veränderungen. Alle drei in der Virchow Triade benannten Faktoren können nach Implantation eines TAVR zur Entstehung von Thromben beitragen. Gefäßschädigungen und Verletzungen der Endothelschicht wurden bereits nach Implantation eines TAVR festgestellt [102]. Eine intakte Endothelschicht ermöglicht ein hämostaseologisches Gleichgewicht zwischen koagulationsfördernden und hemmenden Stoffen. Wird die Endothelschicht verletzt, wird die Zusammensetzung an der Gefäßwand verändert. Dementsprechend kommt es zu einer Veränderung der Blutzusammensetzung, die durch eine veränderte Blutströmung und somit eine veränderte Hämodynamik in der Aortenwurzel zudem noch begünstigt werden kann.

Die hämodynamischen Veränderungen durch Implantation eines TAVR ist ein entscheidender Faktor bei der Entstehung einer Klappenthrombose. Die Bildung eines weißen Thrombus erfolgt im Wesentlichen durch die Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation [123]. Ist die Endothelschicht an einer Gefäßwand verletzt worden, können Thrombozyten in Kontakt mit dem unter der Endothelschicht befindlichen Kollagen kommen, was eine Adhäsion ermöglicht. Die Adhäsion begünstigt wiederum eine höhere Konzentration von Thrombozyten. Die Endothelzellen besitzen Mechanorezeptoren, die die Kraft- und Spannungseinwirkungen der Blutströmung aufnehmen und diese durch Mechanotransduktion in ein biochemisches Signal umwandeln. Die mechanischen Reize wirken sich auf diese Weise auf die Genexpression aus. Treten niedrige ($\tau_w \leq 0,4 \text{ Pa}$, [124]) oder ungerichtete Wandschubspannung (WSS) auf, wird die Endothelialisierung gehemmt und die Endothelzellen können sich weder gerichtet noch lückenlos ansiedeln [125].

Haften die Thrombozyten an dem geschädigten Gewebe, werden sie durch biochemische Prozesse aktiviert. Thrombozyten können auch durch biomechanische Stimuli aktiviert werden, wie beispielsweise das Auftreten hoher Scherraten in der Blutströmung [123], welche bspw. durch die Implantation eines TAVR verursacht werden können [126–129]. Um den Bereich hoher Scherraten zu definieren, bedarf es der Differenzierung zwischen physiologischen und pathophysiologischen Strömungsbedingungen. In physiologische Strömungsbedingungen treten in Gefäßen nach Sakariassen et al. (2015) Scherraten bis zu $\dot{\gamma} \leq 1600 \text{ s}^{-1}$ auf [130]. Der Bereich pathophysiologischer Strömungsbedingungen wird durch eine deutliche Steigerung der auftretenden Scherraten abgegrenzt. In unterschiedlichen Untersuchungen konnten pathophysiologische Werte für die Scherrate von $\dot{\gamma} \geq 2200 \text{ s}^{-1}$ [131] festgestellt werden, die zu einem signifikanten Anstieg aktivierter Thrombozyten führten [131–134].

Aktivierte Thrombozyten setzen aggregationsfördernde Stoffe frei und verändern ihre Morphologie. Gelangen diese Thrombozyten in Rezirkulations- oder Stagnationsgebiete, die durch eine TAVR-Implantation verstärkt werden [135–137], können hohe Verweilzeiten der Thrombozyten verzeichnet werden. Ein gehemmter Blutaustausch in den Stagnationsbereichen begünstigt dementsprechend die Thrombozytenaggregation. Durch die Thrombozytenaggregation entsteht ein Konglomerat aus aktivierten Thrombozyten. Innerhalb weniger Minuten kann sich auf diese Weise ein weißer Thrombus bilden. In der darauffolgenden plasmatischen Hämostase verfestigt sich der Thrombus durch ein Netz aus Fibrin. Die Aggregationen von Erythrozyten, die als irreversibel gilt, führt zu einem roten Thrombus.

Die Komplexität der Wechselwirkung zwischen der Endothelschicht, Blutaggregaten, Enzymen und chemischen Faktoren soll im Rahmen dieser Arbeit auf wesentliche biomechanische Stimuli vereinfacht und ein Modell zur Bewertung des thrombogenen Verhaltens von TAVR entwickelt werden. Die biomechanischen Stimuli beziehen sich primär auf die vorliegenden strömungsmechanischen Charakteristiken, weshalb unerlässlich es, die strömungsmechanischen Veränderung nach Implantation eines TAVR zu verstehen.

3 Biofluidmechanische Einflussfaktoren bei der Entstehung einer Klappenthrombose auf einem TAVR

Nachdem mit der zweiten und dritten Generation von TAVR bereits kurzfristig auftretende akute klinische Komplikationen minimiert werden konnten, wird der Fokus aktueller Forschungen verstärkt auf die Verbesserung der hydrodynamischen und hämodynamischen Performance des TAVR gelegt, bedingt durch die Ergebnisse klinischer Analysen zur Prävalenz der subklinischen Klappenthrombose [120, 137–139]. Für einen langfristigen Erfolg ist ein Verständnis der Strömungscharakteristik im Bereich der Aortenklappe und der hämodynamischen Veränderungen notwendig, die durch die Implantation eines TAVR hervorgerufen werden. Diese sind anschließend in Verbindung mit den Faktoren bei der Entstehung einer Klappenthrombose zu bringen.

Dieses Kapitel beinhaltet demzufolge einen Überblick über strömungsmechanischen Eigenschaften einer nativen bzw. stenosierten Aortenklappe und die Veränderungen nach Implantation eines TAVR, siehe Kap. 3.1. Zudem wird eine Zusammenfassung anerkannter Modellansätze und Kennzahlen zur Bewertung des thrombogenen Potentials in Kap. 3.2 gegeben. Aus den gewonnen Erkenntnissen wurden in Kap. 3.3 Kennzahlen definiert, die die Grundlage des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Bewertungsmodells des thrombogenen Potentials von TAVR bilden und wichtige Einflussfaktoren bei der Entstehung einer Klappenthrombose beinhalten.

3.1 Strömungsmechanische Aspekte nach Implantation eines TAVR im Vergleich zur Durchströmung einer nativen Aortenklappe

Bereits 1968 haben Bellhouse und Bellhouse Studien zu den Strömungscharakteristiken im Umfeld der Aortenklappe veröffentlicht [54, 140, 141]. Die Visualisierung und Identifikation von Strömungscharakteristiken *in vivo* war, insbesondere zur dieser Zeit, jedoch noch nicht ausreichend detailliert umsetzbar. Aus diesem Grund wurden experimentelle *in vitro* Studien durchgeführt, in denen die Strömungscharakteristiken im Umfeld einer Aortenklappe oder einer artifiziellen Aortenklappe visualisiert werden konnten. Übersichtsarbeiten über die physiologische Hämodynamik einer gesunden Aortenklappe sowie einer erkrankten Aortenklappe wurden von Balachandran et al. (2011) und von Salmonsmith et al. (2019) erarbeitet [142, 143]. Letztere beschrieben ebenfalls ausführlich die hämodynamischen Veränderungen der Strömungscharakteristik nach Implantation eines TAVR [143]. Diese Veröffentlichungen bildeten unter Anderem die Grundlage der nachfolgenden Erläuterungen.

3.1.1 Biofluidmechanik einer gesunden nativen Aortenklappe

Die Strömungsmechanik im Umfeld einer gesunden nativen Aortenklappe ist durch die Interaktion zwischen Blut und Klappentaschen beeinflusst. Die verschiedenen Zustände der Aortenklappe und die auftretende Strömungscharakteristik innerhalb eines Herzzyklus sind in Abb. 12 abgebildet.

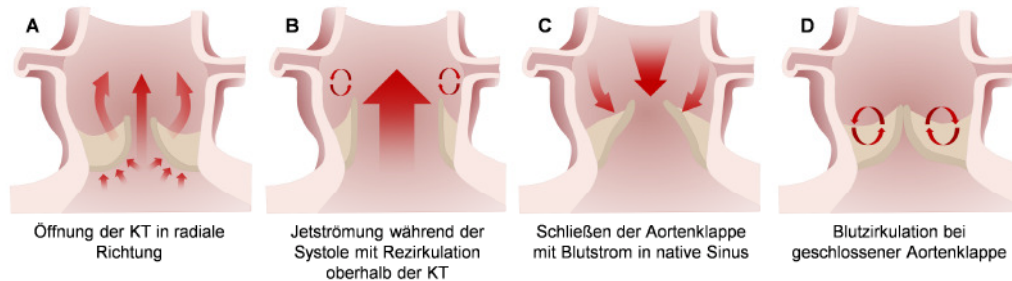


Abb. 12: Schematische Darstellung der Strömungscharakteristik einer gesunden Aortenklappe mit den Klappentaschen (KT) für die (A) Anspannungsphase, (B) Auswurfphase, (C) Entspannungsphase und (D) Füllungsphase, modifiziert nach [143].

Zu Beginn der Systole öffnen sich die Klappentaschen radial in Richtung des nativen Sinus, wodurch eine radiale Strömung vom Klappeneinstrom zur Gefäßwand entsteht, bis eine annähernd kreisförmige Öffnungsfläche erreicht ist (vgl. Abb. 12 A) [140]. Durch die Öffnungsfläche der Aortenklappe tritt ein Strömungsjet mit flachem Geschwindigkeitsprofil aus [144, 145]. Aufgrund der Trägheit des Blutes distal der Klappentaschen, in Kombination mit dem auftretenden Strömungsjet, bilden sich distal des freien Randes der Klappentaschen Wirbel aus, wie in Abb. 12 B illustriert [145, 146]. Diese bleiben während der gesamten Auswurfphase bestehen und tragen in diesem quasistatischen Zustand zur Stabilisation der Klappentaschen bei. Die Geschwindigkeitsmagnitude des Strömungsjet kann während der Systole Spitzenwerte von ca. $u_{max} = 1,35 \pm 0,35 \text{ m s}^{-1}$ erreichen [60].

Invertiert in der späten Systole die Druckdifferenz entsteht ein Rückfluss (vgl. Abb. 12 C). Durch den Schließvorgang der Klappentaschen strömt das Blut aus der Aorta in die nativen Sinus wodurch ein Wirbel im nativen Sinus entsteht. Obwohl die Invertierung der Druckdifferenz ausreichen würde, um die Aortenklappe zu schließen, fördert die entstandene Wirbelstruktur im nativen Sinus ein schnelles und effizientes Schließen der Aortenklappe. Sind die Klappentaschen geschlossen, garantiert der Verschlusswirbel während der Diastole eine kontinuierliche Auswaschung der Region (vgl. Abb. 12 D). Bei einer gesunden Aortenklappe treten während der Systole Wandschubspannungen von $\tau_w = 13,3 \text{ Pa}$ (gemittelt über die Klappentaschen) auf [143]. Ergänzend dazu wurde von Amindari et al. (2017) eine Zunahme der Wandschubspannung von dem basalen Ansatz bis zu dem freien Rand der Klappentaschen festgestellt [147].

Liegt eine schwere AS vor, verändert sich die Hämodynamik im Umfeld der Aortenklappe. Wie in Kapitel 2.1.3 bereits beschrieben, ist eine AS durch eine unvollständige Öffnung der Aortenklappe gekennzeichnet. Die Obstruktion führt zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses, die von Yoganathan et al. (1988) durch *in vitro* Flussmessungen gezeigt wurde [148]. In Abhängigkeit verschiedener Stenosegrade konnte eine asymmetrische Ablenkung der Jetströmung aufgrund der unvollständigen Klappenöffnung bestätigt werden, sowie eine Abnahme des Jetdurchmessers. Bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen wurden höhere Geschwindigkeitsmagnituden im Vergleich zu einer gesunden Aortenklappe festgestellt [140, 142, 149, 150]. Neben Yoganathan et al. wurden die hämodynamischen Veränderungen durch eine schwere AS auch von Salmonsmith et al. (2019) und Balachandran et al. (2011) beschrieben [142, 143].

3.1.2 Biofluidmechanische Veränderungen nach Implantation eines TAVR

Besteht eine schwere symptomatische AS wird der TAVR in eine teilweise stark kalzifizierte native Aortenklappe implantiert. Im Vergleich zu chirurgisch implantierten Aortenklappenprothesen werden die nativen Klappentaschen nicht entfernt, sodass der native Sinus in einen verbleibenden nativen Sinus und einen Neo-Sinus, den Bereich zwischen nativen verdrängten Klappentaschen und artifiziellen Klappentaschen, separiert wird, siehe Abb. 13. Die Größe des Neo-Sinus ist abhängig von den nativen Klappentaschen, den Klappentaschen des TAVR und dessen Implantatsstrategie sowie dem Implantationserfolg.

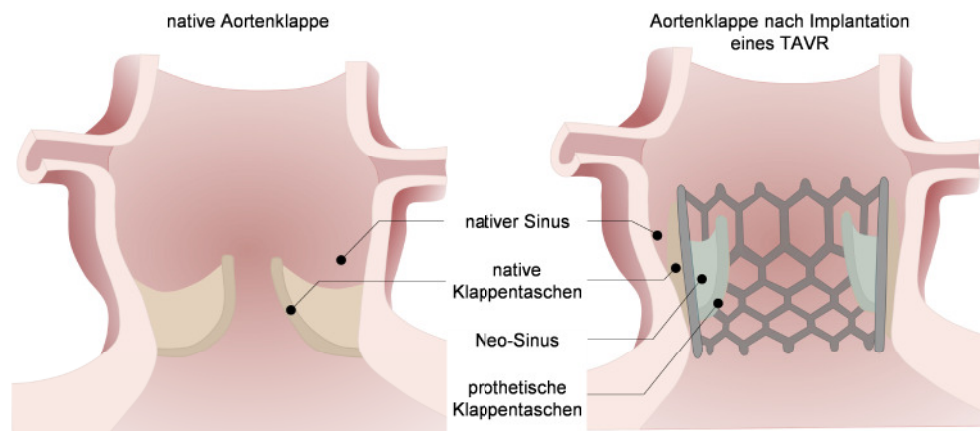


Abb. 13: Schematische Darstellung der Aortenklappe mit nativen Sinus (links) und der Aortenklappe nach Implantation eines TAVR wodurch die funktionsunfähigen nativen Klappentaschen durch die artifiziellen Klappentaschen ersetzt werden und der native Sinus durch das Verbleiben der nativen Klappentaschen in den bereits vorher bestehenden nativen Sinus und einen sich neu formierten Neo-Sinus separiert wird. Der Neo-Sinus wird dementsprechend begrenzt durch die nativen Klappentaschen, die vom Stent verdrängt wurden sowie durch die artifiziellen Klappentaschen.

Die hämodynamischen Veränderungen der Strömungscharakteristik sind in Abb. 14 A-D abgebildet. Die radiale Strömung während der frühen Systole wird durch die Implantation in höhere Regionen verlagert.

Experimentelle *in vitro* Untersuchungen von Ducci et al. (2012 & 2013) zeigten, dass durch den TAVR die durchschnittliche Geschwindigkeit im nativen Sinus um ein Viertel verringert wird und die auftretenden maximalen Geschwindigkeitsmagnituden im nativen Sinus halbiert werden [135, 136]. Während des Öffnungsprozesses der artifiziellen Klappentaschen wird das Blut aus dem Neo-Sinus verdrängt. Die Wirbel im quasistatischen Zustand während der Auswurfphase entstehen nicht oberhalb der nativen Klappentaschen sondern oberhalb der artifiziellen Klappentaschen, siehe Abb. 14 B.

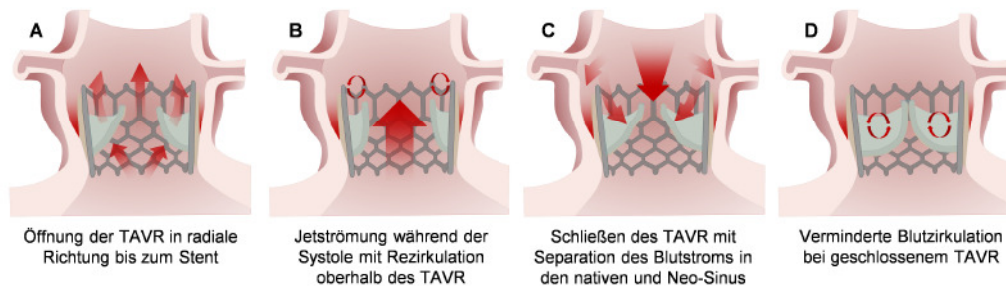


Abb. 14: Schematische Darstellung der hämodynamischen Strömungscharakteristik nach Implantation eines TAVR für die (A) Anspannungsphase, (B) Austreibungsphase, (C) Entspannungsphase und (D) Füllungsphase, modifiziert nach [143].

Je nach Implantationsstrategie und Klappentaschenhöhe können sich die Wirbel verlagern. Der systolische Strömungsjet weist einen geringeren Durchmesser auf, weil ein Öffnungswinkel der artifiziellen Klappentaschen über 90° durch den Stent verhindert wird. Zudem fällt die zu durchströmende Fläche durch die Implantation des TAVR in die native Aortenklappe grundsätzlich geringer aus im Vergleich zur gesunden nativen Aortenklappe. Im Vergleich zu einer stenosierten Aortenklappe wird der Strömungsjet allerdings wieder zentralisiert. Die Geschwindigkeitsmagnituden können gegenüber einer gesunden Aortenklappe doppelt so hoch ausfallen, bei vergleichbarem effektiven Herzzeitvolumen [144, 151].

Während des Schließvorgangs der Klappentaschen gelangt vorrangig Blut aus der Aorta in den Neo-Sinus (vgl. Abb. 14 C). Die Auswaschung im nativen Sinus fällt aufgrund der fehlenden Wirbelstrukturen deutlich geringer aus, siehe Abb. 14 D. Die experimentellen Untersuchungen von Ducci et al. (2016) zeigten, dass insbesondere in den Sinusregionen während des gesamten Herzzyklus Scherraten $\dot{\gamma} < 100 \text{ s}^{-1}$ auftreten [137, 152].

Die Hämodynamik einer TAVR ist ein kritischer Faktor bei der Entstehung einer Klappenthrombose. Durch die Implantation eines TAVR werden die hämodynamischen Eigenschaften der stenosierten Aortenklappe akut deutlich verbessert. Trotzdem sind Unterschiede in den Strömungscharakteristiken zwischen einer gesunden nativen Aortenklappe und einem implantierten TAVR festzustellen, die eine Klappenthrombose begünstigen. Aus diesem Grund ist es notwendig, eine fundamentale Untersuchung der Auswirkungen verschiedener TAVR und derer Eigenschaften auf die strömungsmechanischen Eigenschaften durchzuführen sowie Strategien im Implantatdesign zu entwickeln, die pathophysiologische Blutströmungen nach Implantation minimieren.

3.2 Übersicht anerkannter Kennzahlen zur Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR

Wie bereits in dem Kap. 2.3.2 beschrieben, werden verschiedene biomechanische Stimuli mit der Entstehung einer Klappenthrombose assoziiert. Die Quantifizierung des thrombogenen Potentials von TAVR bedarf jedoch der Definition von Kennzahlen, die die prothrombotischen Stimuli abbilden. Es wurden bereits einige mathematische Modellansätze und Kennzahlen veröffentlicht, die die Quantifizierung des thrombogenen Potentials in medizinischen Fragestellungen adressieren. Eine Auswahl aussichtsreicher mathematischer Ansätze und Kennzahlen, die für die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR in Betracht gezogen wurden, werden in Kap. 3.2.1 und 3.2.2 vorgestellt. Auf der Grundlage dieser Auswahl sind in Kap. 3.3 die Kennzahlen dargestellt, die sowohl als praktikabel angesehen wurden, als auch den notwendigen Informationsgehalt zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR auf Basis strömungsmechanischer Analysen hervorbringen.

3.2.1 Allgemeine Modellansätze zur Analyse des thrombogenen Potentials

Wie in Kapitel 2.3.2 bereits beschrieben, besteht die Entstehung einer Thrombose aus vielen Komponenten wie der Aktivierung, Ablagerung, Aggregation und Stabilisierung von Blutaggregaten. Alle Komponenten der Reaktionskaskade in einem Modell abzubilden, fordert eine höchst komplexe Modellierung. Grund dafür sind unter Anderem die Unterschiede der charakteristischen Raum- und Zeitskalen der ablaufenden Teilprozesse, weshalb eine Unterscheidung in makroskopische und mikroskopische Prozesse vorgenommen wird. Eine Bewertung des thrombogenen Potentials im Umfeld eines TAVR in einem Modell, das vollständig alle mikroskopischen und makroskopischen Prozesse abbildet, ist aufgrund der Komplexität des Gesamtsystems kaum zu bewältigen. Für die Modellierung der Thromboseentstehung können makroskopische Modelle die mikroskopischen Prozesse zeitlich nicht erfassen. Umgekehrt würde die Verwendung von mikroskopischen Modellen für makroskopische Prozesse einen nicht zu leistenden Rechenaufwand erfordern [153]. Um trotzdem eine Identifikation von Bereichen mit einem erhöhten thrombogenen Potential durchführen zu können, müssen vereinfachte Annahmen für die Modelle getroffen werden, die eine prägnante Aussage für das thrombogene Potential zulassen. Das Ziel der Untersuchung des thrombogenen Potential bei TAVR erfordert dementsprechend zwangsläufig einen Kompromiss zwischen Komplexität und Nutzen.

Die Entwicklung rechnerischer Modellansätze zur Bewertung des thrombogenen Potentials gelten als vielversprechend, um Vorhersagen über die Thrombusentstehung und therapeutischen Ergebnisse sowie Abschätzung der Wirksamkeit kardiovaskulärer Behandlungen zu treffen. Zeitlich betrachtet, können mikroskopische Modelle entwickelt werden, die Faktoren zur Vorhersage eines potentiellen Thrombuswachstums abbilden. Zeitlich makroskopische

Modelle werden hingegen verwendet, um das Wachstumsverhalten eines Thrombus zu modellieren oder den Einfluss langfristig wirkender Faktoren zu berücksichtigen. Aus räumlicher Sicht werden zur Modellierung einzelner Blutbestandteile mikroskopische Modelle entwickelt, die die Einbeziehung detaillierter Mechanismen ermöglichen. Mit makroskopischen Modellen werden Prozesse und Reaktionen in Form von Konzentrationen und Verteilungen betrachtet, die Teilprozesse abbilden können.

Aufgrund der hohen Komplexität einer Thrombosebildung werden in Modellansätzen oftmals nur Teilaspekte berücksichtigt. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten werden dabei häufig als biomechanisch geprägte Prozesse modelliert, die Gerinnung hingegen als Kaskade biochemischer Enzymreaktionen. Die Trennung des Phänomens in Teilprozesse bedeutet, dass die Entstehung einer Thrombose nicht vollständig auf allen Ebenen reproduziert werden kann. Diese umfassenden Modelle finden bislang nur Anwendung bei stark vereinfachten Geometrien [154–156].

Die Auswahl des mathematischen Modellansatzes wird unter Berücksichtigung der physikalischen, räumlichen und zeitlichen Aspekte getroffen, die abgebildet werden sollen. Die Wirkung hämodynamischer Eigenschaften auf mikroskopische Blutbestandteile, wie die Wirkung der Scherspannung auf das Aktivierungsniveau von Thrombozyten, wird in vielen Studien mit einem Lagrange-Ansatz verfolgt [157–160]. Typischerweise werden dafür Blutbestandteile, wie Thrombozyten, als infinitesimale Partikel [157–160] oder Partikel mit endlicher Größe [161–165] angenommen. Mit dem Lagrange-Ansatz können Trajektorien für einzelne Partikel berechnet werden, deren Bahnlinien von der Strömung beeinflusst werden:

$$\dot{\vec{x}}(t) = \vec{u}(\vec{x}, t) \quad (3.1)$$

Die zeitliche Änderung der lokalen Translation eines Partikels mit den Ortskoordinaten \vec{x} ist folglich gleichzusetzen mit dem lokal vorliegenden Geschwindigkeitsvektor $\vec{u}(\vec{x}, t)$ des Strömungsfeldes am aktuellen Ort des Partikels. Dieser Ansatz bietet die Möglichkeit, Korrelationen von rechnerischen Studien mit *in vitro* Untersuchungen zur Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten durchzuführen.

Bluestein et al. (1997) entwarfen ein rechnerisches Modell mit dem Lagrange-Ansatz zur Abbildung der Aktivierungsprozesses von Thrombozyten, das auf experimentellen Daten basiert [157]. Das Aktivierungsniveau von Thrombozyten wurde assoziiert mit den auf die Thrombozyten wirkenden Scherspannungen in der Strömung. Das von Bluestein et al. vorgeschlagene Modell beinhaltet einen Aktivierungsparameter, mit dem der kumulative Effekt der Variation der Scherspannung und deren Expositionszeit in instationären Strömungen auf Partikel registriert wird. Die Rate der Thrombozytenaktivierung wird dementsprechend als Funktion der gesamten Scherbelastungshistorie des Partikels spezifiziert. Gleichzeitig kann der Lagrange-Ansatz verwendet werden, um die Verweilzeit eines Partikels in einem definierten Kontrollvolumen zu berechnen. Durch die Verwendung einer endlichen Anzahl an

Partikeln können aber nur statistische Aussagen über die Partikel in der Strömung getroffen werden. Das mit diesem Ansatz erzielte Ergebnis ist folglich von der Anzahl der verwendeten Partikeln abhängig, von denen eine hohe Anzahl erforderlich ist, um eine gleichmäßige räumliche Verteilung zu garantieren und statistische relevante Aussagen treffen zu können. Mit steigender geometrischer Komplexität und Dimensionierung wächst die Anzahl erforderlicher Partikel in der Strömung. Die Anwendung dieses mathematischen Modellansatzes wurde bereits in einigen Publikationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials veröffentlicht [24, 157, 159, 162, 166–175].

Ein anderer mathematischer Modellansatz basiert auf der Betrachtung einer kontinuierlichen Spezies oder Konzentration einer skalaren Metrik (Euler-Ansatz), die mit der Entstehung einer Thrombose assoziiert wird. Die Mechanismen oder Teilprozesse der Thrombusentstehung werden durch Konvektions-Diffusion-(Reaktions)-Gleichungen definiert, die mit den Erhaltungsgleichungen der Strömungsmechanik gekoppelt werden:

$$\underbrace{\frac{\partial c(\vec{x}, t)}{\partial t}}_{\text{zeitl. Ableitung}} + \underbrace{\nabla \cdot (\vec{u}(\vec{x}, t) \cdot c(\vec{x}, t))}_{\text{Konvektionsterm}} = \underbrace{\nabla \cdot (D \cdot \nabla c(\vec{x}, t))}_{\text{Diffusionsterm}} + \underbrace{S(c, \vec{x}, t)}_{\text{Quellterm}} \quad (3.2)$$

Die zeitliche Änderung der Konzentration einer Größe in Abhängigkeit des Ortes und der Zeit $c(\vec{x}, t)$ ist demnach abhängig von dem allgemeinen orts- und zeitabhängigen Geschwindigkeitsfeld $\vec{u}(\vec{x}, t)$, dem Diffusionskoeffizienten D und einem Quellterm $S(c, \vec{x}, t)$. Dieser Ansatz findet insbesondere für reaktive biochemische Teilprozesse Anwendung [121, 166, 176–180]. Der makroskopische, kontinuumsbasierte Euler-Ansatz wird vermehrt auch genutzt, um Verweilzeiten des Fluids in einem Kontrollvolumen zu quantifizieren [21, 181–184]. Mit der Betrachtung eines Kontinuums ist der Euler-Ansatz nicht durch die Anforderungen an die räumliche und zeitliche Auflösung von partikelbasierten Methoden eingeschränkt.

3.2.2 Konkrete anerkannte Kennzahlen zur Analyse des thrombogenen Potentials

Zur Bewertung des thrombogenen Potentials unabhängig des Anwendungsbereichs wurden bereits eine Vielzahl ingenieurwissenschaftlicher Kenngrößen veröffentlicht, die auf strömungsmechanischen Untersuchungen basieren. Dabei wurden sowohl Kenngrößen definiert, die sich direkt aus dem Strömungsfeld ableiten lassen, als auch Kenngrößen die auf den in Kap. 3.2.1 beschriebenen Ansätzen basieren. In diesem Kapitel werden anerkannte Kenngrößen erläutert und die Anwendbarkeit der Kenngröße zur Quantifizierung des thrombogenen Potentials von TAVR eingeschätzt. Eine Übersicht der dargestellten Kenngrößen ist in Tab. 4 gegeben.

Tab. 4: Übersicht einer Auswahl anerkannter Kennzahlen zur Quantifizierung des thrombogenen Potentials kategorisiert nach Modellansätzen zur Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation im medizintechnischen Kontext.

| Modellansatz | Kennzahlen direkt berechnet aus dem Geschwindigkeitsfeld | Geschwindigkeitsfeld | |
|---------------------------------|---|--|---|
| | | Kennzahlen abgeleitet aus dem Geschwindigkeitsfeld | |
| | | Lagrange | Euler |
| Thrombozyten-aktivierung | Grenzwert hoher Scherraten [136] | Schereinfluss auf Partikel (LOA [157] PLAP [167]) | Schereinfluss auf Skalartransport [168, 185] |
| Thrombozyten-aggregation | Grenzwert geringer Geschwindigkeiten [136, 186] Wandschubspannung (TAWSS [195], OSI [142, 196, 197]) | Partikelverweilzeit (RP [187–190] NOC [24, 191, 192] PRT [193, 194]) | Verweilzeit einer Konzentration (RT [182, 185], BRT [21]) |

Wandschubsspannung

In den letzten Jahrzehnten wurde viel Aufmerksamkeit auf die Charakterisierung von Effekten gerichtet, die biomechanische Stimuli auf die Genexpression von Endothelzellen sein können und zu prothrombogenen Phänotypen führen. Diese Effekte werden häufig mit Kenngrößen quantifiziert, die auf der WSS τ_w und ihrer räumlichen und zeitlichen Veränderung basieren. Die WSS charakterisiert die tangentielle Krafteinwirkung der Strömung pro Flächeneinheit. Prothrombogene Phänotypen werden beispielsweise häufig mit niedrigen WSS assoziiert [124, 198–200]. In instationären Strömungen wird die zeitgemittelte Wandschubspannung (engl. Time Averaged Wall Shear Stress (TAWSS)) verwendet [195]. Diese wird berechnet, indem jede lokale WSS-Magnitude über eine definierte Zeit integriert wird:

$$\text{TAWSS} = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau_{w,k}| dt \quad (3.3)$$

Die TAWSS wird als Indikator für Endothelregionen verwendet, in denen innerhalb einer instationären Strömung über einen längeren Zeitraum, bezogen auf einen Herzzyklus T , geringe Wandschubspannungen herrschen. Die Kenngröße fand unter Anderem im Bereich der Koronarstents vermehrt Anwendung [201, 202] aber auch bereits im Kontext der TAVR oder Aortendurchströmung [203, 204]. Der Oscillatory Shear Index (OSI) ist eine häufig verwendete Größe zur Quantifizierung der Bedeutung einer ungerichteten WSS [196, 197]. Die zeitunabhängige skalare Größe ist wie folgt definiert:

$$\text{OSI} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \tau_w dt \right|}{\int_0^T |\tau_w| dt} \right) \quad (3.4)$$

Mit dem OSI wird die zyklische Abweichung des Wandschubspannungsvektors von seiner vorherrschenden axialen Ausrichtung beschrieben. Beträgt der Wert des OSI = 0, ist von einer unidirektionalen Strömung auszugehen. Eine gleichwertig oszillierende Strömung erzeugt einen OSI von 0,5 [167, 205, 206]. Hohe Werte des OSI weisen auf eine Region mit nahezu stagnierender Strömung und einer gehemmten Endothelialisierung hin [196, 205].

Di Achille et al. (2014) kombinierten diese zwei häufig verwendeten Kenngrößen, um in Endothelregionen den Grad des thrombogenen Potentials zu quantifizieren. Sie benannten die Metrik als Endothelial Cell Activation Potential (ECAP) [167]:

$$ECAP = \frac{OSI}{TAWSS} \quad (3.5)$$

Durch den Quotienten aus OSI und TAWSS stehen hohe ECAP-Werte für eine stark oszillierende Strömung und geringe WSS-Werte, demzufolge für ein erhöhtes thrombogenes Potential an der Gefäßwand [167].

Die Berechnung der WSS beschränkt sich ausschließlich auf die Betrachtung der Gefäßwand. Zudem ist die WSS experimentell schwer zu ermitteln und in numerischen Simulationen sensitiv gegenüber der Vernetzung in Wandnähe. Aus diesen Gründen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf eine Betrachtung der WSS als thrombosebewertende Kennzahl verzichtet.

Auswaschverhalten

Die Betrachtung der WSS beschränkt sich auf die Durchmischung der wandnahen Bereiche der Strömung bzw. auf die Gefäßwand selbst. In aktuellen Veröffentlichungen wird neben der WSS vermehrt das Auswaschverhalten (engl. Washout) im Bereich einer artifiziellen Aortenklappe untersucht [17, 25, 207]. Auf diese Weise kann die Durchmischung des Blutes im gesamten Umfeld eines TAVR untersucht werden.

Zur Bewertung des Auswaschverhaltens im Umfeld eines TAVR, wurden von Ducci et al. (2013, 2016) unter Anderem die lokal auftretenden maximalen Geschwindigkeitsmagnituden im Sinus und Neo-Sinus innerhalb eines Herzzyklus untersucht. Lagen lokale Strömungsgeschwindigkeiten unter einem definierten Wert ($u \leq 0,1 \text{ m s}^{-1}$), wurden Stagnationsbereiche identifiziert, die mit einem erhöhten thrombogenen Potential assoziiert wurden. Die dafür experimentell gemessenen Geschwindigkeitsvektoren wurden in einer zweidimensionalen Ebene mittels Particle Image Velocimetry (PIV) erhoben [135–137].

Der bislang populärste Ansatz zur Quantifizierung des Auswaschverhaltens ist das Partikel-Tracking mit einem Lagrange-Ansatz, vgl. Kap. 3.2.1. Mit der initialen Verteilung von Partikeln in der Sinus oder Neo-Sinus Region kann über die Partikeltrajektorien der prozentuale Anteil im Bereich verbleibender Partikel nach einem Herzzyklus (Remaining Particles (RP)) berechnet werden [187–190]. Analog dazu wird in einigen Publikationen die Anzahl an Herzzyklen berechnet, bis eine vollständige Auswaschung der Partikel im Sinus oder Neo-Sinus

stattgefunden hat (Number of Cycles (NOC)) [24, 191, 192]. Über den Lagrange-Ansatz kann partikelspezifisch auch die Partikelverweilzeit (Particle Residence Time (PRT)) in einer definierten Region berechnet werden [193, 194]. Insbesondere für den Vergleich unterschiedlicher TAVR Designs oder Implantationsstrategien fungiert die Partikelverweilzeit als Vergleichsgröße [194, 208]. Die Berechnung der Trajektorien einzelner Partikel, dessen Anzahl für die Anwendung bei TAVR Strömungen bei mehreren zehntausend liegt, erfordert aber auch einen erhöhten Berechnungs- und Auswerteaufwand [209].

Die Partikelverweilzeit potenzieller Partikel in einem Kontinuum kann auch über einen Euler-Ansatz bestimmt werden. Für die Quantifizierung der Verweilzeit wird über eine Konvektions-Diffusions-Gleichung eine skalare Metrik berechnet. Diese repräsentiert die Verweilzeit RT , die ein infinitesimales Fluidpartikel innerhalb der Fluidumgebung verbringt:

$$\frac{\partial (RT(\vec{x}, t))}{\partial t} + \nabla (\vec{u}(\vec{x}, t) \cdot RT(\vec{x}, t)) = \nabla (D_{RT} \cdot \nabla RT(\vec{x}, t)) + 1 \quad (3.6)$$

Die Änderung der Partikelverweilzeit pro Zeiteinheit wird dementsprechend durch den konvektiven Term beeinflusst, sowie dem diffusiven Term, mit dem Diffusionskoeffizient D_{RT} , und dem Quellterm $S(\vec{x}, t) = 1$. Auch dieser Ansatz fand bereits Anwendung in der Bewertung des thrombogenen Potentials für verschiedene arterielle Bereiche [21, 182, 185]. Vahidkhah et al. (2017) definierten mit dem Euler-Ansatz die Blutverweilzeit (engl. Blood Residence Time, BRT) im Kontext der TAVR Durchströmung [210].

Thrombozytenaktivierung

Die Quantifizierung der Thrombozytenaktivierung bedingt durch eine Scherbelastung wurde experimentell bereits umfangreich vorgenommen. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Kennzahlen entwickelt, die auf die Thrombozytenaktivierung bei der Durchströmung eines TAVR transferiert werden konnten. Das Level of activation (LOA) wurde von Bluestein et al. (1997) [157] vorgeschlagen, um die Aktivierungslevel der Thrombozyten durch Aufsummierung der lokal wirkenden Scherspannungen τ multipliziert mit der Expositionszeit Δt zu quantifizieren:

$$LOA = \sum \tau \cdot \Delta t \quad (3.7)$$

Damit wird sowohl die Magnitude der Scherspannung berücksichtigt, die auf ein Blutaggregat wirkt, als auch die Expositionszeit der Scherspannung auf das Blutaggregat. Einen nahezu identischen Ansatz veröffentlichten DiAchille et al. (2014), die das Partikeltracking und Platelet Aktivierungspotential (PLAP) definierten mit: [167]

$$PLAP(\vec{x}, t) = \int_{t-2T}^t |D(\vec{x}(\tau), \tau)| d\tau \quad (3.8)$$

wobei $|D(\vec{x}(\tau), \tau)|$ die Frobenius-Norm des symmetrischen Teils des räumlichen Gradienten des Geschwindigkeitstensors ist. Aus diesen Modellen können Aussagen über die

Scherhistorie diskreter Partikel gewonnen werden. Ein Rückschluss auf die Aktivierung eines Partikels wird meist auf Basis eines Schwellenwertes gezogen. Aufbauend auf dem Ansatz von Bluetstein et al. (1997) [157] veröffentlichten Tambasco et al. (2003) [159] ein Bewertungsmodell, bei dem die Scherbelastung auf ein Partikel nur berücksichtigt wurde, wenn der Schwellenwert für die Scherspannung von $\tau^* = 105 \text{ dynes cm}^{-2}$ überschritten wurde. Dementsprechend definierten Tambasco et al. ihre Kennzahl als Level of Threshold Activation (LTA):

$$LTA = \sum (\tau_{max}^* \cdot \Delta t) \quad (3.9)$$

Mit dem von Tambasco et al. gewählten Ansatz wurden erhöhte Scherbelastungswerte von Partikeln im wandnahen Bereich mit sehr hoher Verweilzeit identifiziert [159].

Menichini et al. (2016) veröffentlichten im Kontext der Thrombusmodellierung bei Aortendissektionen, zusätzlich zu dem Ansatz der Blutverweilzeit, auch einen Ansatz zur Quantifizierung aktivierter Thrombozyten [185]. Dafür wurde, wie auch für die RT, ein passiver Skalartransport mit einer Konvektions-Diffusions-Gleichung verwendet, die bereits 1999 von Sorensen et al. publiziert wurde [211]:

$$\frac{\partial AP(\vec{x}, t)}{\partial t} + \nabla(\vec{u}(\vec{x}, t) \cdot AP(\vec{x}, t)) = \nabla(D_p \cdot \nabla AP(\vec{x}, t)) + S_{AP} \quad (3.10)$$

Der Quellterm S_{AP} wurde entsprechend Anand et al. [177] durch die Wirkung aktivierter Thrombozyten auf die Aktivierung weiterer Thrombozyten und die Aktivierung durch Thrombinexposition modelliert.

Hansen et al. (2015) wählten ebenfalls einen Euler-Ansatz zur Quantifizierung des Aktivierungsniveaus von Thrombozyten bei abdominalen Aortenaneurysmen [168]. Der Quellterm S_{AP} wurde jedoch vereinfacht mit der lokal vorliegenden Scherspannung gleichgesetzt $S_{AP} = \tau(\vec{x}, t)$, sodass ein lineares Scher-Expositionszeit-Modell für das Aktivierungsniveau verwendet wurde.

Die vorgestellten Kenngrößen sind nur eine Auswahl aussichtsreicher Modellansätze in der Medizintechnik. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen und Betrachtungsweisen sind Vergleichsanalysen nur schwer durchzuführen. Aufgrund dessen stand bei der Auswahl der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Kennzahlen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR eine gute Vergleichbarkeit und ein moderater Berechnungsaufwand im Vordergrund.

3.3 Verwendete Kennzahlen zur Bewertung des Thromboserisikos von TAVR

Zur Bewertung des Thromboserisikos von TAVR wurden zwei strömungsmechanische Prädiktoren ausgewählt, die mit der Thrombosebildung assoziiert werden. Auf der Grundlage der 2022 von Borowski et al. veröffentlichten Studie [212], wurde der in Kap. 3.2.1 vorgestellte Euler-Ansatz als mathematische Grundlage zur Bewertung des Thromboserisikos verwendet. Mit dem Euler-Ansatz können Informationen über das thrombogene Potential von TAVR kontinuumsbasiert in der Fluidumgebung anhand des vorliegenden Geschwindigkeitsfeldes bestimmt werden.

Der erste Kennwert (ScherInduzierte Thrombozyten Aktivierung, SITA) bezieht sich auf die Aktivierung von Thrombozyten aufgrund der wirkenden Scherkräfte. Dabei wurde der dynamische Charakter der Scherwirkung mit einbezogen und eine Konvektions-Diffusions-Gleichung verwendet, die die lokal und zeitlich variierenden Scherspannungen im Fluid berücksichtigt:

$$\frac{\partial SITA(\vec{x}, t)}{\partial t} + \nabla(\vec{u}(\vec{x}, t) \cdot SITA(\vec{x}, t)) = \nabla(D_{SITA} \cdot \nabla SITA(\vec{x}, t)) + \tau(\vec{x}, t) \quad (3.11)$$

Dieser Kennwert basiert auf dem von Hansen et al. [168] vorgeschlagenen Modell, das im vorherigen Kapitel bereits erläutert wurde. Für den Quellterm wird ein lineares Scher-Expositionszeit-Modell verwendet, in dem die lokal und zeitlich abhängige Scherspannung $\tau(\vec{x}, t)$ definiert ist. Die entstehende Akkumulation der Scherwirkung wird durch den Konvektions- und Diffusionsterm transportiert.

Der Einfluss des diffusiven Terms ist abhängig von dem Diffusionskoeffizienten D_{SITA} . Der Wert von D_{SITA} ist nach Wootton et al. (2000) [213] abhängig von dem thermischen Diffusionskoeffizienten D_{th} und dem Einfluss der maximalen Scherrate $\dot{\gamma}_{max}$:

$$D_{SITA} = \alpha_{dk} \cdot \dot{\gamma}_{max} + D_{th}. \quad (3.12)$$

Die Konstante α_{dk} wird von Wootton et al. mit $\alpha = 7,0 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2$ angegeben. Die thermische Diffusion wird bei Scherraten $\dot{\gamma} > 3,0 \text{ s}^{-1}$ als vernachlässigbar angesehen [213]. Resultierend aus diesen Vorüberlegungen ist ein Diffusionskoeffizient von $1,0 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ bis $1,0 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ zu erwarten. Das Verhältnis von konvektiven zu diffusiven Stofftransport kann über die Peclet-Zahl (Pe) berechnet werden:

$$Pe = \frac{L \cdot u}{D}. \quad (3.13)$$

Dazu wird die charakteristische Länge L und die Geschwindigkeit u in das Verhältnis zu dem Diffusionskoeffizienten D gesetzt. Für die charakteristische Länge wurde in diesem Anwendungsfall der Annulusdurchmesser $D_0 = 24,0 \text{ mm}$ (vgl. Kap. 4.3), für die Geschwin-

digkeit eine erwartbare Geschwindigkeit von $u_{max} = 2,0 \text{ m s}^{-1}$ (vgl. Kap. 3.1.2) und für den Diffusionskoeffizienten der oben genannte höhere Wert von $1,0 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ eingesetzt. Die Berechnung der Pe-Zahl ergab $Pe \gg 1$ ($Pe = 4,8 \cdot 10^4$), weshalb davon auszugehen ist, dass der konvektive Einfluss erheblich größer ist als der diffusive Einfluss und der diffusive Term in Gleichung 3.11 vernachlässigt werden kann.

Ergänzend zur Thrombozytenaktivierung soll auch der biomechanische Effekt der Thrombozytenaggregation bzw. das Washout in dem Thrombosebewertungsmodell berücksichtigt werden. Dazu wurde eine weitere, bereits von Vahidkhah et al. (2017) [21] im Kontext der TAVR Durchströmung verwendete, Konvektions-Diffusions-Gleichung ausgewählt, mit der die Verweildauer von Blut in der Fluidumgebung abgebildet werden konnte:

$$\frac{\partial BRT(\vec{x}, t)}{\partial t} + \nabla(\vec{u}(\vec{x}, t) \cdot BRT(\vec{x}, t)) = \nabla(D_{BRT} \cdot \nabla BRT(\vec{x}, t)) + 1. \quad (3.14)$$

Die Blutverweilzeit (engl. Blood Residence Time (BRT)) wird verwendet, um Bereiche erhöhter Verweilzeit zu identifizieren. Auch für diese Transportgleichung wurde der diffusive Term als vernachlässigbar klein angenommen, sodass der Diffusionskoeffizient D_{BRT} mit Null gleichgesetzt wurde. Um eine bessere Vergleichbarkeit unterschiedlicher Einflussparameter zu garantieren, wurde die BRT auf die Zykluszeit normiert (rBRT). Eine Aussage über das thrombogene Potential von TAVR wurde abschließend durch die Korrelation zweier Kennzahlen getroffen, die aus dem SITA und der BRT ermittelt wurden.

Zusammenfassend wurden auf Basis von Literaturstudien zu den strömungsmechanischen Eigenschaften bei der Durchströmung von TAVR und zu geeigneten Bewertungsmodellen des Thromboserisikos zwei Kennwerte definiert, die wesentliche Prädiktoren bei der Entstehung einer Thrombose abbilden. Aus den Berechnungsvorschriften geht hervor, dass zur Ermittlung der Kennzahlen ein zeitabhängiges Geschwindigkeitsfeld vorliegen muss, das die komplexe Strömung eines TAVR abbildet. Aus diesem Grund ist in den nachfolgenden Kapiteln sowohl eine *in vitro* Methode als auch eine *in silico* Methode vorgestellt, mit der Strömungscharakteristiken von TAVR berechnet werden konnten. Um beide Methoden miteinander Vergleichen zu können und die experimentell ermittelten Geschwindigkeitsfelder zur Validierung der *in silico* Methode zu verwenden, musste eine konsistente geometrische Umgebung verwendet werden. Aus diesem Grund wurde zunächst ein geometrisches Aortenwurzelmodell entwickelt, das charakteristische anatomische Eigenschaften eines TAVR-Patienten abbildet, und sowohl für die *in vitro* Methode erstellt als auch für die *in silico* Methode verwendet werden konnte. Die Erarbeitung des Aortenwurzelmodells ist in dem folgenden Kapitel dokumentiert.

4 Entwicklung eines generischen Aortenwurzelmodells anhand anatomischer Parameter zur strömungsmechanischen Analyse eines TAVR

Die native Anatomie eines Patienten in Verbindung mit dem Design eines TAVR bildet eine geometrische Umgebung, die einen erheblichen Einfluss auf die auftretende Strömungscharakteristik in der Aortenwurzel hat. Patientenindividuelle Anatomien ermöglichen eine spezifische Analyse für einen Patienten hinsichtlich der Strömungscharakteristik. Für eine systematische Untersuchung thrombogener Einflussfaktoren ist allerdings ein allgemeingültiges geometrisches Modell notwendig, um patientenspezifische Effekte auszuschließen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein Aortenwurzelmodell entwickelt, mit dem strömungsmechanische *in vitro* und *in silico* Analysen durchgeführt und miteinander verglichen werden konnten. Das geometrische Modell sollte die allgemeine Anatomie der Aortenwurzel abbilden aber auch kohortenspezifische Merkmale beinhalten, die Patienten mit schwerer AS aufweisen. Dazu wurde eine Literaturstudie hinsichtlich geometrischer Modellansätze zur Beschreibung der Form einer Aortenwurzel durchgeführt und formbeschreibende Aspekte der Aortenwurzel abgeleitet, siehe Kap. 4.1. Ein zentraler Arbeitsschritt bei der Entwicklung des Modells war außerdem die retrospektive Analyse anatomischer Daten von Patienten der Universitätsmedizin Rostock (Studienleitung Prof. Dr. med. A. Öner, Leitender Arzt Abt. Kardiologie der Universitätsmedizin Rostock), die eine schwere symptomatische AS aufwiesen. Wie in Kap. 4.2 beschrieben, wurden aus den klinischen Patientendaten geometrische Parametersätze evaluiert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das entwickelte generische Aortenwurzelmodell die TAVR-Patientenkohorte repräsentiert. Das Vorgehen bei der Entwicklung des generischen Aortenwurzelmodells ist in Kap. 4.3 dokumentiert. Das entstandene Aortenwurzelmodell impliziert somit allgemeingültige Modellansätze zur Form einer Aortenwurzel und kohortenspezifische anatomische Parameterrelationen.

4.1 Anatomische Studien und Modellansätze zur Beschreibung der Aortenwurzel

Anatomische Studien zur Beschreibung und Definition von anatomischen Parametern der Aortenwurzel wurden bereits in den 1970er Jahren von Roberts et al. (1970) und Reid (1970) durchgeführt [45, 214]. Während in diesen Studien die phänomenologischen Zusammenhänge mit dem Auftreten einer schweren AS untersucht wurden, veröffentlichten Swanson und Clark (1974) eine Neudefinition der Anatomie der nativen Aortenklappe in Abhängigkeit des vorliegenden Belastungszustandes [47]. Dazu wurden humane Herzen mit Silikonkautschuk ausgegossen und die anatomischen Parameter anhand der Gussformen gemessen.

Eine Intensivierung der anatomischen Studien zu der Anatomie und den Dimensionen der Aortenwurzel mit der Aortenklappe erfolgte zwischen 1980 und 1990 durch Reul et al. und Thubrikar et al. [44, 215]. Während Thubrikar et al. anatomische Untersuchungen des STJ, der Länge des freien Klappenrandes, der Höhe der Klappe und die Winkel der Klappentaschenansätze durchführten, versuchten Reul et al. die anatomischen Ausführungen in einem geometrischen Modell zu definieren. Reul et al. verwendeten anatomische Daten aus 604 angiographischen Aufnahmen, aus denen normierte Parameter extrahiert und nach Erkrankungsgraden kategorisiert wurden. Dabei wurden stenosierte, insuffiziente und gesunde Aortenklappen untersucht. Zusätzlich wurde die Geometrie der Aortenwurzel in der Transversalebene näherungsweise mit dem Kurvenverlauf eines Epitrochoiden verglichen und entsprechende Parameter zur Formbeschreibung definiert [44].

In der Studie von Haj-Ali et al. (2012) wurden aus klinisch erfassten Daten eine mathematische Beschreibung der Aortenwurzel mit Aortenklappe erarbeitet [216]. Die mathematische Beschreibung setzt sich zusammen aus analytischen Gleichungen, die definiert wurden, um die Querschnitte der Sinusgeometrie abzubilden. Zusätzlich wurden Gleichungen für die Klappentaschen und die Sinusgeometrie in der Sagittalebene bestimmt. Haj-Ali et al. publizierten somit das erste vollständig durch Gleichungen definierte Modell einer Aortenwurzel.

Der von Morganti et al. (2013) entwickelte Algorithmus ermöglicht die Konstruktion eines dreidimensionalen Modells einer Aortenwurzel auf Grundlage von zweidimensionalen echokardiographischen Daten [217]. Ziel der Entwicklung war die Entwicklung eines Algorithmus zur routinemäßigen klinischen Beurteilung der pathologischen Veränderungen der Aortenwurzel. Dafür wurde die Aortenwurzel in vier Querschnitte eingeteilt: den ventrikulär-arteriellen Übergang, den sinotubulären Übergang, den Sinusquerschnitt auf Höhe der maximalen Ausdehnung und der Querschnitt der aufsteigenden Aorta.

Aufgrund der technologischen Entwicklungen gewinnen *in silico* Modelle von Aortenklappen und Aortenklappenprothesen immer mehr an Bedeutung. Dementsprechend wurden zur geometrischen Modellierung für die *in silico* Studien ebenfalls Modelle entwickelt. Dabei werden vorrangig stark vereinfachte Modelle der Aortenwurzel verwendet, die häufig auf einer plötzlichen Querschnittserweiterung [149, 218] oder halbkugelförmigen Sinus [219] basieren. Andere Modelle können aber auch zurückgeführt werden auf die Publikationen von Swanson und Clark (1974), Reul et al. (1990) und Haj-Ali et al. (2012) [44, 47, 216].

In den letzten Jahren konnte außerdem ein Trend zu der Verwendung patientenspezifischer Geometrien zur Simulation festgestellt werden [21, 206, 220–231]. Dieser Trend wurde im Rahmen dieser Arbeit aus den einleitend genannten Gründen bisher nicht weiter verfolgt.

4.2 Retrospektive Analyse anatomischer Parameter aus klinischen Daten von Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose

Basierend auf den in der Literaturrecherche evaluierten mathematischen Modellansätzen zur geometrischen Beschreibung der Aortenwurzel und Klappentaschen, wurden erforderliche Parameter definiert, die in dem entwickelten generischen Aortenwurzelmodell berücksichtigt wurden. Um die Zielimplantationsstelle von Patienten mit schwerer symptomatischer AS repräsentativ abzubilden, wurden von dem Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, der Universitätsmedizin Rostock anonymisierte computertomographische Daten zur Verfügung gestellt, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation erhoben wurden. Die retrospektive Datenanalyse erfolgte unter Beratung und Studienleitung von Prof. Dr. Alper Öner (Registriernummer Ethikantrag: A 2020-0250).

Die Auswertung der computertomographischen Patientendaten wurde mit Beratung von Prof. Dr. Alper Öner sowie auf der Grundlage des Konsenspapier der Gesellschaft für kardiovaskuläre Computertomographie [232] durchgeführt. Dafür wurde die Positionierung der Annulusebene anhand der Ansichten der Sagittal-, Transversal- und Frontalebene identifiziert, siehe Abb. 15 (A) bis (C). Zur Charakterisierung der Implantationsumgebung wurden folgende Parameter ausgewählt: Durchmesser der basalen Ansätze der nativen Klappentaschen D_0 (Annulusdurchmesser), Durchmesser des sinutubulären Übergangs D_{STJ} , Durchmesser der weitesten Ausdehnung des Sinus D_S und Höhe des Sinus h_S .

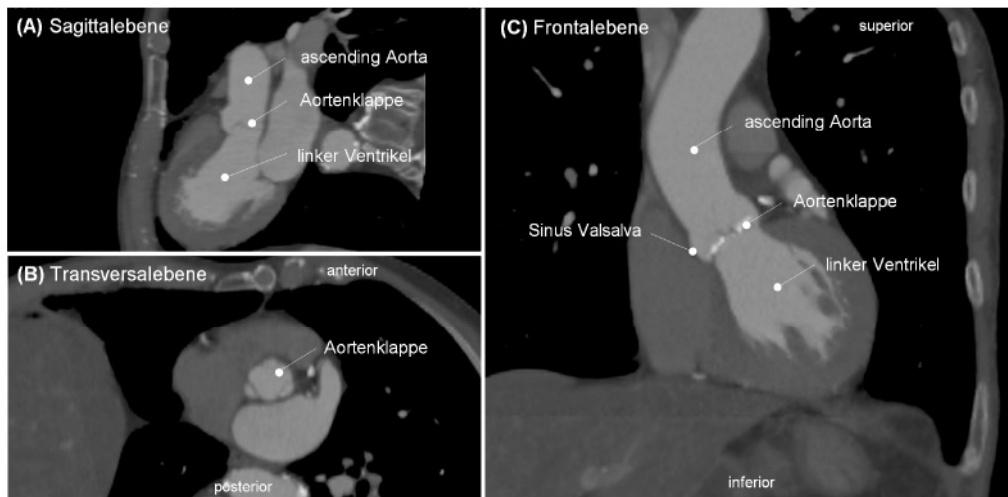


Abb. 15: Beispielhafte Darstellung der vermessenen Patientendaten in der (A) Sagittalebene, (B) Transversalebene und (C) Frontalebene zur Analyse anatomischer Parameter anhand erhobener computertomographischer Daten, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation aufgenommen und retrospektiv ausgewertet wurden.

Insgesamt wurde die retrospektive Datenanalyse von 127 anonymisierten computertomographischen Patientendaten vorgenommen ($n = 127$, Alter: 86 ± 17 Jahre). Um geschlechtsunabhängige anatomische Daten zu bestimmen, wurde ein paritätisches Verhältnis der Geschlechter in den ausgewerteten Patientendaten verwendet (männlich: $n = 63$, weiblich: $n = 64$). Die Größenbestimmung des Durchmessers D_0 erforderte zunächst die genaue Identifikation der basalen Ansätze der Klappentaschen (P_1 , P_2 , P_3), siehe Abb. 16 (A). Aus diesen drei Punkten wurde die virtuelle Annulusebene definiert, die als Referenzebene für die Messung der weiteren Parameter galt. Der Annulusdurchmesser wurde anhand der Lumenkontur in dieser Ebene bestimmt. Dafür wurde die Lumenfläche mittels manuell platzierter Segmentierungspunkte quantifiziert, die durch eine kubische Spline-Interpolation verbunden wurden, siehe Abb. 16 (B). Aus der Fläche des Lumens A wurde der repräsentative Durchmesser des Annulus D_0 bestimmt vgl. Abb. 17 (D).

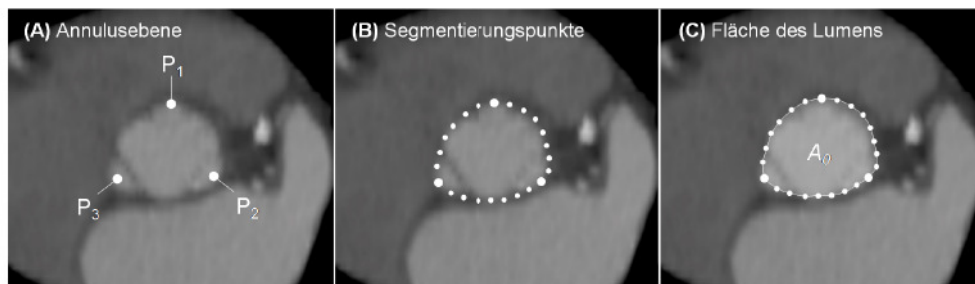


Abb. 16: Darstellung der Transversalebene der computertomographischen Daten aus der (A) die basalen Ansätze der Klappentaschen (P_1 , P_2 , P_3) identifiziert wurden, (B) anhand von Segmentierungspunkten die Lumenfläche definiert wurde und (C) mit einer kubischen Spline-Interpolation der Flächeninhalt A des Lumens bestimmt wurde.

Ein vergleichbares Vorgehen wurde zur Bestimmung des Durchmessers des sinutubulären Übergangs D_{STJ} angewendet, vgl. Abb. 17 (B). Durch eine Parallelverschiebung der Annulusebene entlang der Aortenwurzelkontur wurde die Ebene des STJ identifiziert und die Lumenkontur des STJ ebenfalls anhand manuell platzierter Segmentierungspunkte bestimmt, vgl. Abb. 17 (A) und (B).

Die Höhe des Sinus h_s wurde aus dem Abstand zwischen der Annulusebene (Abb. 17 (A) Ebene C) und dem sinutubulären Übergang (Abb. 17 (A) Ebene A) bestimmt. Der Durchmesser der weitesten Ausdehnung des Sinus D_s wurde ebenfalls durch eine Parallelverschiebung der Annulusebene identifiziert, vgl. Abb. 17 (A) Ebene B. Ausgehend von der Lumenmitte wurde ein Kreisdurchmesser bestimmt, der den maximalen Radius der Lumenausdehnung in dieser Ebene abbildet.

Die über alle Datensätze gemittelten Parameterwerte, die Minimal- und Maximalwerte sowie die Standardabweichung σ_{std} aller Parameter, sind in Tab. 5 zusammengefasst. Insgesamt sind hohe Variationen der gemessenen Parameter festzustellen. Dies ist auf die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten der Patienten zurückzuführen. Die evaluierten Parametermesswerte wurden zum Aufbau eines parametrisierten Aortenwurzelmodell auf

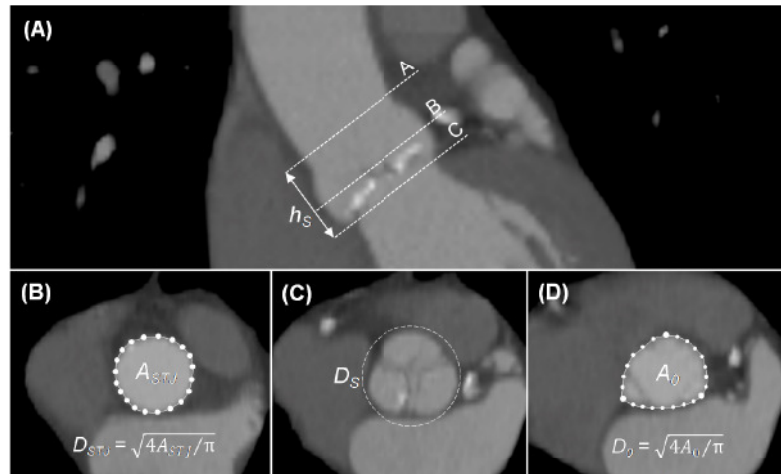


Abb. 17: Beispielhafte Darstellung der vermessenen anatomischen Parameter wie (A) der Sinushöhe h_S , (B) dem Durchmesser des STJ D_{STJ} , (C) dem Durchmesser der weitesten Ausdehnung des Sinus D_S und (D) dem Annulusdurchmesser D_0 anhand erhobener computertomographischer Patientendaten, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation aufgenommen wurden.

Tab. 5: Ermittelte Parameter aus den anonymisierten computertomographischen Patientendaten zur Entwicklung eines anatomisch ähnlichen generischen Aortenwurzelmodells.

| Parameter | Mittelwert | Minimum | Maximum | σ_{std} |
|-----------|------------|---------|---------|----------------|
| D_0 | 25,3 mm | 21,2 mm | 30,6 mm | 2,1 mm |
| D_{STJ} | 31,1 mm | 23,4 mm | 53,9 mm | 4,8 mm |
| h_S | 21,7 mm | 13,6 mm | 32,9 mm | 3,7 mm |
| D_S | 36,2 mm | 22,0 mm | 47,1 mm | 4,5 mm |

den Annulusdurchmesser D_0 normiert. Die statistische Verteilung der resultierenden normierten Werte für den Durchmesser des STJ D_{STJ}/D_0 , die Höhe des Sinus h_S/D_0 und den Durchmesser des Sinus D_S/D_0 ist in Abb. 18 dargestellt. Zusätzlich ist für jede Parameterrelation ein gemittelter Wert berechnet worden, der als Grundlage für die Entwicklung des parametrisierten generischen Aortenwurzelmodells verwendet wurde.

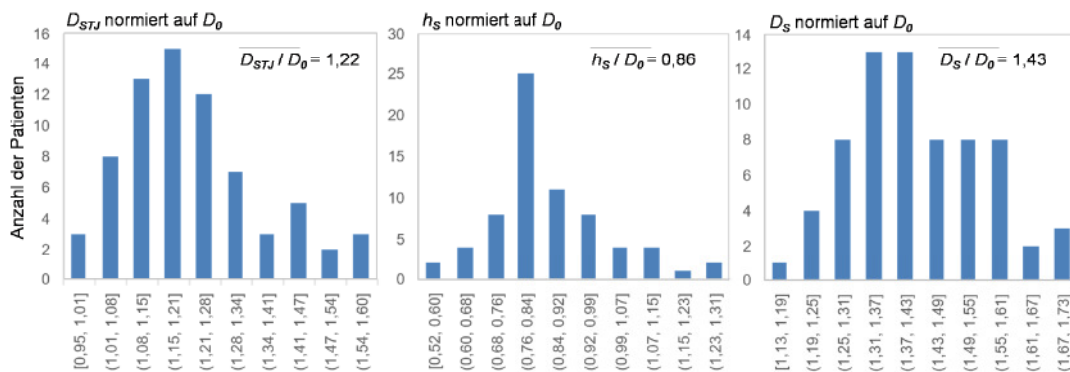


Abb. 18: Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse von Patienten, deren CT-Aufnahmen im Vorfeld einer TAVR Implantation aufgenommen wurden. Ermittelte Wertebereiche der anatomischen Parameter: (A) Durchmesser STJ D_{STJ} , (B) Höhe des Sinus h_S , (C) weiteste Ausdehnung des Sinus D_S in Abhängigkeit des Annulusdurchmessers D_0 .

Abschließend konnten auf Basis der retrospektiven Analyse der anatomischen Parameter aus klinischen Daten von Patienten mit schwerer AS relative Parameterwerte evaluiert werden, die sich mit Daten aus vorherigen anatomischen Studien weitestgehend decken [44]. Zukünftig können die Relationen verwendet werden, um generische Modelle der Aortenklappe und Aortenwurzel zu erstellen, die die anatomischen Gegebenheiten eines Patienten mit schwerer AS repräsentieren.

4.3 Entwicklung einer Anatomie repräsentierenden Nachbildung der Aortenwurzel

Auf der Grundlage der Literaturrecherche zur modellbasierten Beschreibung der anatomischen Strukturen der Aortenwurzel und der retrospektiven Datenanalyse der computertomographischen Patientendaten, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation erhoben wurden, wurde ein parametrisiertes Modell einer generischen Aortenwurzel entwickelt. Das Modell wurde in drei Segmente eingeteilt: (I) ventrikulärer Ausflusstrakt, (II) Aortenwurzel mit den drei Sinus und (III) aortaler Ansatz, vgl. Abb. 20. Die Anforderungen an das Modell gliederten sich in zwei Kategorien: die anatomischen Aspekte zur Repräsentation eines Patienten mit schwerer AS und die normativen Anforderungen der ISO 5840 [233]. Grundsätzlich stützt sich das verwendete Aortenwurzelmodell auf das bereits von Borowski et al. (2018) [234] veröffentlichte Modell. Insbesondere neue Aspekte der normativen Anforderungen aus der ISO 5840 (2021) führten aber zu einer Erweiterung des Aortenwurzelmodells [233].

Das Aortenmodell wurde als parametrisiertes Modell erzeugt, dessen Parameter in Abhängigkeit des Annulusdurchmessers D_0 stehen. Um die Anatomie der Aortensinus zu beschreiben, wurde die Gleichung eines Epitrochoiden verwendet. Dieser mathematische Ansatz wurde bereits von Reul et al. (1990) [44] vorgeschlagen. Die Kurve des Epitrochoiden wurde durch einen Punkt definiert, der sich auf einer Kreisfläche mit dem Radius r befindet, die sich auf einem größeren Kreis mit dem Radius R abwickelt, siehe Abb. 19 (A). Die Form des Epitrochoiden ist dementsprechend abhängig von dem Verhältnis der Radien $R:r$. Damit sich der kleine Kreis exakt drei Mal über den Umfang des großen Kreises abwickelt wurde ein Verhältnis von 3:1 zwischen dem Radius des großen Kreis R und dem Radius des kleinen Kreises r angenommen. Ausschlaggebend für die Form des Epitrochoiden ist außerdem der Abstand des Punktes P zum Mittelpunkt des kleineren Kreises M : $\overline{MP} = s$. Mit dem Quotienten aus s und dem Radius r ($s/r = \beta$) können die kartesischen Koordinaten (x, z) des Epitrochoidenverlaufs in Abhängigkeit des Winkels ϕ für die transversale Ansicht der Aortensinus mit folgenden Gleichungen berechnet werden:

$$x(\phi) = (R + r) \cdot \cos(\phi) - \beta \cdot \cos\left(\frac{R + r}{r} \cdot \phi\right) \quad (4.1)$$

und

$$z(\phi) = (R + r) \cdot \sin(\phi) - \beta \cdot \sin\left(\frac{R + r}{r} \cdot \phi\right) \quad (4.2)$$

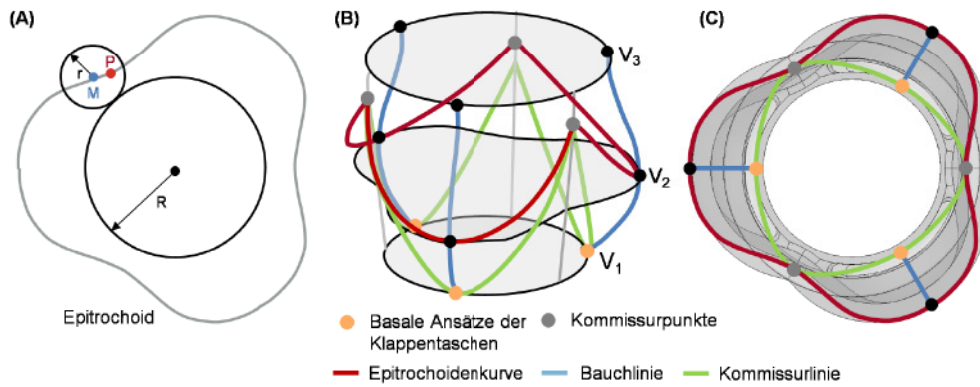


Abb. 19: Schematische Darstellung des entwickelten Aortenwurzelmodells basierend auf (A) der Epitrochoidenbahn, die durch eine dreidimensionale Komponente ergänzt wird (rote Linie) und zusammen mit der Bauch- und Kommissurlinie (blaue und grüne Linie) das Sinus-Segment (B) in isometrischer Ansicht und (C) in einer Draufsicht des Aortenwurzelmodells beschreibt.

Die Radien r und R wurden in Abhängigkeit von D_0 gesetzt, sodass das Verhältnis aus der retrospektiven Datenanalyse $D_S/D_0 = 1,43$ realisiert wurde. Von Reul et al. (1990) wurde für β ein Wert zwischen 0,4 und 0,7 vorgeschlagen [44]. Für das vorliegende Modell wurde $\beta = 0,5$ definiert. Anatomische Betrachtungen zeigten, dass sich die Punkte des kleinsten Abstandes der Epitrochoidenkurve zum Mittelpunkt auf Höhe der Kommissurpunkte der nativen Klappentaschen befinden, die höher angesiedelt sind, als die weiteste Ausdehnung des Sinus. Aus diesem Grund wurde die Epitrochoidengleichung um eine y -Komponente mit einer quadratischen Gleichung erweitert

$$y(x, z) = a \cdot (x(\phi)^2 - z(\phi)^2 - k^2) + c \quad (4.3)$$

und die geometrischen Parameter a , k und c sukzessiv angepasst, bis die getroffene geometrische Anforderung an das Modell erfüllt wurde. Die resultierenden Parameter können in Tab. 6 nachvollzogen werden.

Tab. 6: Empirische Gleichungsparameter zur mathematischen Beschreibung des generischen Aortenwurzelmodells in y -Richtung.

| Gleichungsparameter | a | k | c |
|---------------------|--------|------|-------|
| definierter Wert | -0,114 | 12,8 | 0,145 |

Die Aortensinus wurden außerdem durch die Kommissurlinie (vgl. Abb. 19(B), grüne Linie) generischer Aortenklappentaschen definiert. Die basalen Ansätze der Kommissurlinie werden durch den Annulusdurchmesser D_0 definiert und sind zirkulär angeordnet, vgl. Abb. 19(B), orange Punkte. Distal endet die Kommissurlinie in den Kommissurpunkten, die wiederum auf einem Kreis mit dem Durchmesser D_{STJ} liegen, vgl. Abb. 19(B), graue Punkte. Die Kommissurlinie ist durch eine Parabel definiert, deren Scheitelpunkt die basalen Ansätze der Klappentaschen sind. Die Bauchlinie der Aortensinus wurde über den Bauchpunkt V_2 bestimmt, der zwischen Annulusebene V_1 und sinutubulären Übergang V_3 liegt.

Der Abstand zur jeweiligen Ebene wurde über h_1 und h_2 definiert, vgl. Abb. 20 (A). Die Parameter h_1 und h_2 ergeben zusammen die Sinushöhe h_s , wobei h_2 doppelt so groß ist wie h_1 . Die Sinushöhe wurde entsprechend der retrospektiven Datenanalyse in Abhängigkeit von D_0 definiert.

Neben der normativen Anforderung, anatomische Formen zu verwenden, wurde ein konkretes Modell der nativen Klappentaschen vorgeschlagen [15]. Diese müssen, insbesondere zur Analyse des thrombogenen Potentials, berücksichtigt werden, um auch im Modell eine Separation des nativen Sinus und Neo-Sinus zu erzeugen. Die Höhe des nativen Klappentaschenmodells wurde ebenfalls in Relation zum Annulusdurchmesser ($h_k = D_0 / 2$) vorgegeben [15]. Die Wandstärke der Klappentaschen wurde mit $d_k = 1$ mm bis 2 mm gefordert [15]. Das daraus resultierende Hohlzylindersegment ist in Abb. 20 (B) dargestellt und wurde auf der Höhe der Annulusebene platziert. Der ventrikuläre Ausflusstrakt (I) und der aortale Ansatz (III) wurden als tubuläre Segmente modelliert. Der Durchmesser des ventrikulären Ausflusstrakt entsprach dem Annulusdurchmesser D_0 . Der Durchmesser des aortalen Ansatz wurde entsprechend des vorher ermittelten Verhältnisses zwischen D_{STJ} und D_0 definiert ($D_{STJ} / D_0 = 1,22$). Der Annulusdurchmesser D_0 wurde für die *in vitro* und *in silico* Analysen mit $D_0 = 24,0$ mm definiert.

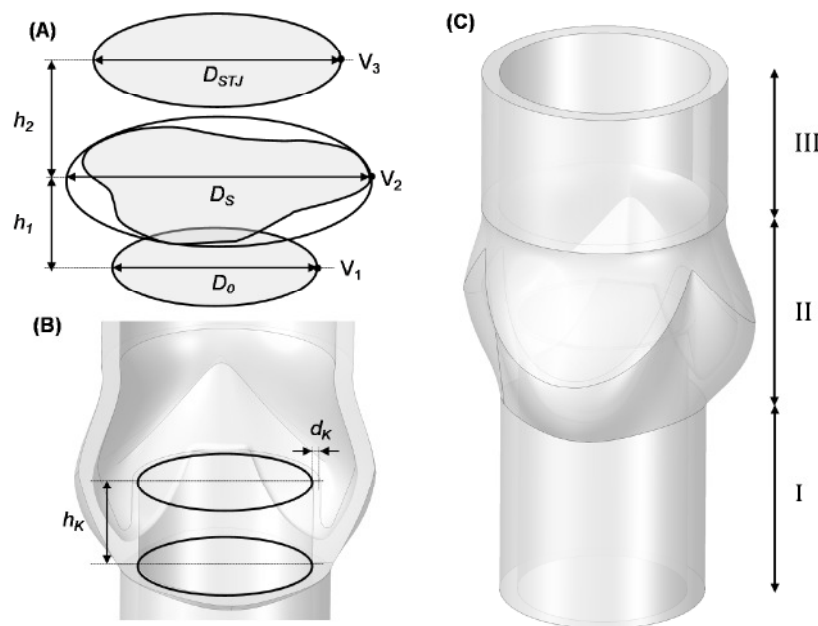


Abb. 20: Schematische Darstellung des Aortenwurzelmodells basierend auf (A) den Durchmessern des Annulus, des Sinus und des sinutubulären Übergangs, die den Abstand h_1 bzw. h_2 zueinander haben; (B) dem Modell der nativen Klappentaschen mit der Höhe h_k , die dem halben Annulusdurchmesser entspricht und (C) dem gesamten Modell mit ventrikulären und aortalen tubulären Segment und dem Sinus-Segment.

Das technische Aortenwurzelmodell als parametrisiertes Modell kann an jeden Annulusdurchmesser angepasst werden und dient als Grundlage zur Erstellung einer Implantationsumgebung für *in vitro* und *in silico* Untersuchung von TAVR.

5 Entwicklung einer Methode zur experimentellen Bestimmung des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR

Die Charakterisierung des Strömungsfeldes eines TAVR kann anhand von *in vitro* Experimenten ermittelt werden. Die daraus gewonnen Informationen über die strömungsmechanischen Eigenschaften bilden die Grundlage für die in Kapitel 3.3 vorgestellten Kennwerte zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR.

Die bis zur Novellierung der ISO 5840 (2021) geforderten Parameter zur hydrodynamischen Charakterisierung von TAVR konnten bis dahin *in vitro* mit einer technischen Nachbildung des Herzkreislaufs ermittelt werden [15]. Aus der 2021 veröffentlichten ISO 5840 lassen sich jedoch neue Anforderungen an den Messaufbau zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR entnehmen, die in Kap. 5.1 zusammengefasst sind. Der Aufbau und die Funktionsweise des verwendeten Herzkreislaufmodells ist in Kapitel 5.2 beschrieben. Für die experimentelle Ermittlung der auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR war eine Erweiterung des Herzkreislaufmodells notwendig. Die Auswahl des Messverfahrens, die damit einhergehenden Anforderungen sowie die vorgenommenen Modifikationen des Herzkreislaufmodells sind in Kap. 5.3 dokumentiert. In Kap. 5.4 sind die verwendeten Aufnahmemethoden und Auswertungsalgorithmen vorgestellt.

Basierend auf den experimentell ermittelten Geschwindigkeitsdaten, ist in Kap. 5.5 eine Methode zur Bestimmung der Kennwerte einer strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR gezeigt. Die Ergebnisse des modifizierten PIV-Aufbaus sind Gegenstand des Kap. 5.6. Eine Zusammenfassung der erarbeiteten Methode sowie eine Einordnung in den Stand der Forschung sind in Kap. 5.7 dargestellt.

5.1 Regulatorische Anforderungen an die experimentelle Ermittlung des thrombogenen Potentials von TAVR

Wie bereits einleitend erwähnt, wurden mit der Novellierung der ISO 5840 (2021) die Anforderungen an die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR erweitert [15]. Diese wurden bei den im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden berücksichtigt. Nachfolgend sind deswegen die experimentellen Anforderungen an die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR aus der ISO 5840 zusammengefasst.

Im Anhang H der ISO 5840:1 (2021) sind spezifische Anforderungen und Empfehlungen der Bewertung des thrombogenen Potentials formuliert [15]. Generell wird eine Kombination experimenteller als auch computergestützter Methoden empfohlen, die sich gegenseitig komplementieren sollen. Zur Erzeugung physiologischer Strömungsbedingungen wird, wie auch für die hydrodynamischen Untersuchungen, ein Kreislaufmodell empfohlen, das zur Strömungsvisualisierung aber mit einer laseroptischen Messmethode wie der PIV oder

Laser-Doppler-Anemometry (LDA) erweitert werden soll. Die PIV wird dabei als präferierte Methode vorgestellt und eingehende Literatur für die PIV-Spezifikationen vorgeschlagen [235, 236]. Insgesamt lassen sich die formulierten Anforderungen in der ISO 5840:1 (Anhang H) in folgenden Stichpunkten zusammenfassen:

- Verwendung eines Testfluides, dass die kinematische Viskosität von Blut repräsentiert
- Bildaufnahmen des PIV-Systems sollten über einen Trigger mit dem Kreislaufmodell verbunden sein, um exakte Zeitpunkte im Herzzyklus zu identifizieren
- die Zeit zwischen den Laserpulsen sollte situativ angepasst werden, um hochwertige Kreuzkorrelationsergebnisse zu erzeugen
- sequenzielle Highspeedaufnahmen oder phasengemittelte Doppelpulsaufnahmen für die Zeitpunkte verwenden
- die Bewertung sollte Messungen zu mehreren Zeitpunkten im Herzzyklus umfassen
- für die Bildnachbearbeitung sollte unterschiedliche Verfahren angewendet sowie Ausreißer in den Vektorfeldern identifiziert werden
- die Analyse des Geschwindigkeitsfeldes sollte in unmittelbarer Umgebung des TAVR, wenn möglich auch innerhalb, durchgeführt werden
- die Strömung sollte sowohl proximal als auch distal des TAVR identifiziert werden
- die objektive Bewertung des Strömungsstagnation kann anhand gemittelter Geschwindigkeiten oder Scherspannungen in der Sinusregion erfolgen

Weitere Spezifikationen und konkrete Empfehlungen zu den einzelnen PIV-Komponenten können aus der empfohlenen Literatur von Raghav et al. (2018) abgeleitet werden [236]. In der Veröffentlichung, die als „Best Practice“ Empfehlungen verstanden werden kann, sind sowohl allgemeine Hinweise zum Aufbau eines PIV-Systems und deren Komponenten als auch spezifische Werte für den Messaufbau, die Durchführung und Auswertung der Messergebnisse gegeben.

Die im Folgenden beschriebene Methode zur experimentellen Ermittlung des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR berücksichtigt sowohl die normativ geforderten Aspekte als auch die PIV-Spezifikationen, welche Raghav et al. [236] formuliert haben.

5.2 Hydrodynamisches Herzkreislaufmodell zur Charakterisierung von Aortenklappenprothesen

Zur Generierung reproduzierbarer physiologischer Druck- und Volumenstrombedingungen der Aortenklappe werden technische Nachbildungen des linken Herzkreislaufs, sogenannte Pulsduplikatorsysteme, verwendet. Im Speziellen lassen sich klinische Parameter wie das effektive Herzzeitvolumen (CO), die Herzfrequenz (HF), der systolische Zeitanteil an der

Gesamtzykluszeit (SD), der mittlerer aortaler Druck (MAP) oder die Druckdifferenz über die Herzklappe (Δp) einstellen. Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Pulsduplikatorsystem (ViVitro Labs Inc., Kanada) ist in Abb. 21 (A) mit den entsprechenden Komponenten und (B) als vereinfachte schematische Darstellung illustriert. Das Pulsduplikatorsystem besteht aus drei unterschiedlichen Fluidbereichen: einem systemischen Kreislaufbereich, einem Pumpenbereich und einem Wärmekreislaufbereich.

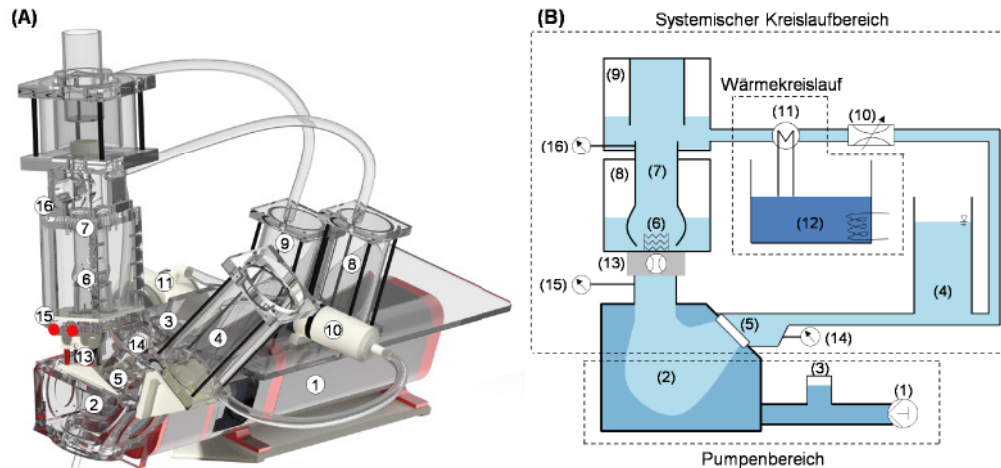


Abb. 21: (A) Aufbau des verwendeten Pulsduplikatorsystems (ViVitro Labs Inc., Kanada) zur technischen Nachbildung der (patho-)physiologischen Druck- und Volumenstrombedingungen im linken Herzen und (B) vereinfachte schematische Darstellung der verschiedenen Bereiche und Komponenten des Pulsduplikatorsystems.

In dem Pumpenbereich befindet sich eine programmierbare Kolbenpumpe (1), die eine direkte Steuerung des Hubvolumens und des Ventrikelkompressionsverlaufs ermöglicht. Zwischen Kolbenpumpe und Ventrikelmembran (2) ist ein viskoelastischer Impedanzadapter (3) geschaltet, der die Anstiegsrate des Ventrikeldrucks während der Ventrikelkontraktion reduziert. Die Trennung der Fluide des Pumpenbereichs und des systemischen Kreislaufbereichs wird durch die Ventrikelmembran realisiert. Der systemische Kreislaufbereich besteht aus der atrialen Kammer (4), die durch einen technischen Mitralklappenersatz (5) mit der Ventrikelkammer mit Ventrikelmembran (2) verbunden ist, der Implantationsumgebung des TAVR und dem Aortenklappenersatz selbst (6), dem aortalen Bereich (7), den Windkesselmodellen zur Variation der Compliance von Aortenwurzel (8) und Aorta (9) und einem variablen peripheren Strömungswiderstand (10).

Durch die Kompression der Ventrikelmembran wird während der simulierten Systole das Testfluid des Kreislaufbereichs durch die Aortenklappe in den aortalen Bereich gepumpt. Diese ist über Schläuche mit der atrialen Kammer verbunden, sodass ein Kreislauf entsteht. Während der Dekompression der Ventrikelkammer strömt das Testfluid durch den Mitralklappenersatz aus der atrialen Kammer in die Ventrikelkammer. Der periphere Widerstand distal der Aorta wird über einen Strömungswiderstand zwischen dem aortalen Bereich und der atrialen Kammer nachgebildet. Das Testfluid wird mittels eines Wärmetauschers (11) mit

Wasserbecken (12) und Umwälzthermostat (Julabo GmbH, Seelbach, DE) im Wärmekreislauf auf physiologische 37 °C temperiert.

Zur hydrodynamischen Charakterisierung von TAVR im Pulsduplikatorsystem wird proximal der TAVR eine Volumenstrommessung mittels eines elektromagnetischen Volumenstromsensors (13, Carolina Medical Electronica, USA) durchgeführt sowie die Drücke in der atrialen Kammer (14), am ventrikulären Ausflusstrakt (15) und oberhalb des TAVR im aortalen Bereich (16) gemessen. Zusätzlich zu den Druck- und Volumenstromverläufen wurde ein HighSpeed-Kamerasystem (CR600x2, Optronis, Kehl, DE) am Pulsduplikator installiert, um das Öffnungs- und Schließverhalten der TAVR mit hoher zeitlicher Auflösung ($f = 150$ fps) im Zyklus analysieren zu können. Wichtige Entscheidungspunkte zur Beurteilung des Öffnungs- und Schließverhaltens sind der Beginn und das Ende des Öffnungs- oder Schließprozesses.

Anhand von klinischen Parametern wird somit die Leistungsfähigkeit von TAVR beurteilt. In der ISO 5840:3 (2021) [233] sind nominale pulsatile Druck- und Volumenstrombedingungen definiert, für die Qualitätsparameter angegeben sind, siehe Tabelle 7.

Tab. 7: Relevante normativ geforderte Parameter zur hydrodynamischen Untersuchung von TAVR aus der ISO 5840:3 (2021) [233].

| Systolendauer | Herzfrequenz | Herzzeitvolumen | mittlerer aortaler Druck |
|-----------------------|---|--|---|
| SD = 35 % | HF = 70 bpm | CO = 5,0 L min ⁻¹ | MAP = 100 mmHg |
| Druckbedingung | max. aortaler systolischer Druck | min. aortaler diastolischer Druck | max. Druckdifferenz über geschlossene Aortenklappe |
| normotensiv | $p_{max} = 120$ mmHg | $p_{min} = 80$ mmHg | $\Delta p = 100$ mmHg |

Über diese Anforderungen hinaus, sind auch Prüfungen unter pathologischen Bedingungen durchzuführen, um die Leistung der TAVR umfänglicher zu bewerten. Um den Einfluss pathologischer Bedingungen auf das thrombogene Potential von TAVR zu untersuchen, wurden Pulsduplikatormessungen eines TAVR Prototypen unter nominalen und unter pathologischen Bedingungen durchgeführt. Dafür wurden die Herzfrequenz, der systolische Zeitannteil an der Gesamtzykluszeit und das effektive Herzzeitvolumen in einem pathologischen Bereich variiert, siehe Tabelle 8.

Tab. 8: Pathologische Bereiche in denen der Einfluss Herzfrequenz, Systolendauer und Herzleistung auf das thrombogene Potential von TAVR untersucht wurde.

| hydrodynamischer Parameter | Parameterbereich |
|-----------------------------------|--|
| Herzfrequenz | HF = 50 bpm, 70 bpm, 90 bpm |
| systolischer Zeitannteil | SD = 35 %, 50%, 75 % |
| effektives Herzzeitvolumen | CO = 2,0 L min ⁻¹ , 3,5 L min ⁻¹ , 5,0 L min ⁻¹ |
| mittlerer aortaler Druck | MAP = 80 mmHg, 100 mmHg, 120 mmHg |

Die hieraus experimentell ermittelten Druck- und Volumenstromkennlinien, Flussparameter sowie der Einfluss der hydrodynamischen Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR, werden in Kap. 7.1 vorgestellt. Beispielhaft für die mit den Pulsduplikatormessungen gewonnen Daten, sind in Abb. 22 die Kennlinien des aortalen (rot) und ventrikulären (gelb) Drucks sowie des Volumenstroms (blau) in Abhängigkeit der Zeit dargestellt. Die Untersuchungen wurden mit einem innerhalb einer Forschungs Kooperation zur Verfügung gestellten TAVR-Prototypen durchgeführt. Für alle im Rahmen dieser Arbeit experimentell durchgeführten Untersuchungen wurde dieser TAVR-Prototyp verwendet.

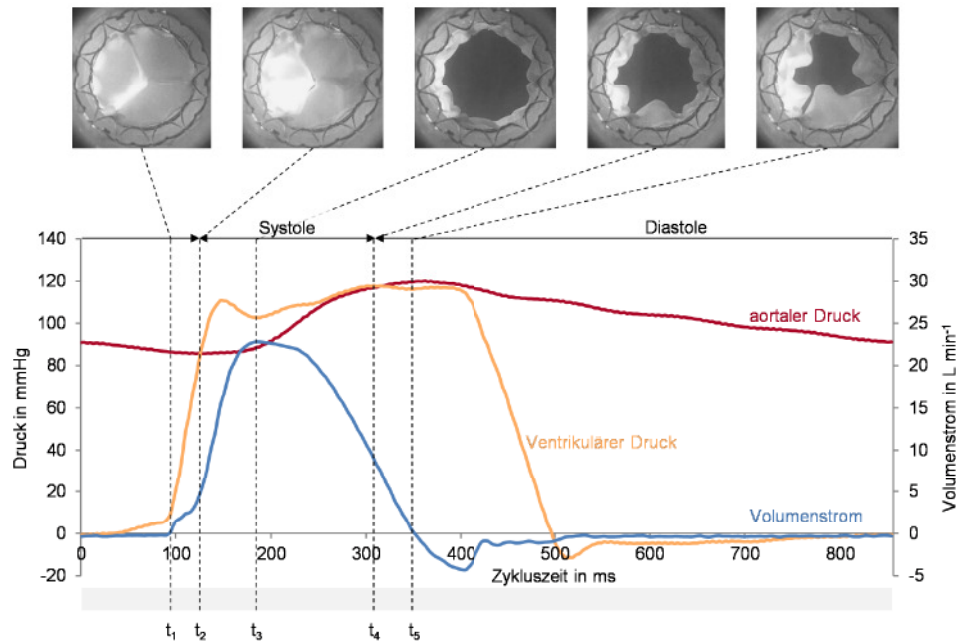


Abb. 22: Im *in vitro* Experiment ermittelte Druck- und Volumenstromkennlinien eines TAVR-Prototypen im Pulsduplikatorsystem mit Highspeed-Aufnahmen zur Ermittlung charakteristischer Zeitpunkte im Herzzyklus.

Anhand der Kennlinien wurden charakteristische Zeitpunkte im kardiologischen Zyklus definiert. Die ebenfalls dargestellten Highspeed-Aufnahmen des TAVR aus distaler Ansicht wurden zur Präzisierung der Zeitpunkte hinzugezogen. Die charakteristischen Zeitpunkte repräsentieren folgende Ereignisse im kardiologischen Zyklus:

- t_1 : Beginn des steilen Druckanstiegs im Ventrikel
- t_2 : ventrikulärer Druck übersteigt aortalen Druck, Beginn der TAVR Öffnung
- t_3 : maximaler Volumenstrom
- t_4 : aortaler Druck übersteigt ventrikulären Druck, Beginn des Schließprozesses
- t_5 : Umkehr des Volumenstroms

Mit dem Messaufbau des Pulsduplikatorsystems können somit Informationen über die zeitabhängigen Druck- und Volumenstromkennlinien sowie die Klappenkinematik von distaler Seite generiert werden. Zur Messung des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld des TAVR musste das Pulsduplikatorsystem mit einer geeigneten Messmethode erweitert werden.

5.3 Erweiterung des Kreislaufmodells zur Charakterisierung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR

Die Auswahl eines geeigneten Messverfahrens ist fundamental für eine zielgerichtete Beurteilung der relevanten Strömungsinformationen. Dafür wurden Messverfahren favorisiert, die keinen Einfluss auf die Strömung im unmittelbaren Umfeld der Messung nehmen. Laseroptische Messverfahren, wie die LDA oder die PIV, ermöglichen eine rückwirkungsfreie Messung des Geschwindigkeitsfeldes, wobei die PIV die Erfassung eines größeren Messvolumens innerhalb einer Messung gegenüber der LDA zulässt. Letzteres bietet für die hochgradig komplexe und dreidimensionale Strömung eines TAVR einen entscheidenden Vorteil. Prinzipiell können ebenfalls Messverfahren aus der klinischen Anwendung wie die Magnetic-Resonance-Velocimetry (MRV) oder Dopplersonographie zur Messung von Geschwindigkeiten in einem Messvolumen in der Größenordnung der PIV gemessen werden [201]. Die zeitliche und räumliche Auflösung der PIV ist jedoch aktuell noch diesen Messmethoden überlegen, weshalb zur Charakterisierung des Strömungsfeldes eines TAVR im Rahmen dieser Arbeit ein PIV-Messaufbau gewählt wurde. Insbesondere in der *in vitro* Analyse von TAVR hat sich der PIV-Ansatz gegenüber anderen Messverfahren etabliert. Bereits seit 2012 verwendete die Arbeitsgruppe um A. Ducci die PIV als Messmethode zur Ermittlung des Geschwindigkeitsfeldes bei der Durchströmung von TAVR [135–137]. Mit der verstärkten Fokussierung auf das Auftreten einer SLT im Zusammenhang mit TAVR, wurden weitere Publikationen unter der Verwendung der PIV zur experimentellen Ermittlung des Geschwindigkeitsfeldes eines TAVR veröffentlicht [25, 120, 184, 188, 189, 191, 208, 237–242].

In den nachfolgenden Kapiteln wird eine Methode zur Messung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR vorgestellt, die zur strömungsmechanischen Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR geeignet ist. Dazu wird in den folgenden Kapiteln das grundlegende Messprinzip (Kap. 5.3.1), potenzielle Messanordnungen (Kap. 5.3.2), die Modifikation des Prüfstandes (Kap. 5.3.3) sowie die Adaption des Testfluids (Kap. 5.3.4) beschrieben.

5.3.1 Grundlegendes Messprinzip und Messanordnungen der Particle Image Velocimetry (PIV) zur laseroptischen Messung von Strömungsgeschwindigkeiten

Die PIV ist allgemein ein laseroptisches Messverfahren zur rückwirkungsfreien, indirekten Messung eines Strömungsfeldes. Das grundlegende Prinzip der PIV-Messungen ist in Abb. 23 schematisch dargestellt.

Mit einer Lichtquelle werden zwei Laserpulse mit einem zeitlichen Abstand von Δt erzeugt. Eine Optik, bestehend aus Zylinderlinsen, weitet den Laserstrahl für zweidimensionale PIV-Aufnahmen zu einer Laserebene auf. Der Zeitabstand zwischen den Laserpulsen Δt wird in Abhängigkeit der erwarteten Strömungsgeschwindigkeit festgelegt. Zur optischen Detektion

der Verschiebungsvektoren werden Tracerpartikel an einem unkritischen Ort der Strömung hinzugefügt. Mit dem Lichtschnitt werden die Tracerpartikel in der zu messenden Ebene illuminiert. Die Tracerpartikel werden derart ausgewählt, dass sie der Strömung verlustfrei folgen und als Fluidteilchen angesehen werden können. Das von den Partikeln erzeugte Streulicht wird im Messfeld von einem geeigneten Aufnahmemedium für jeden Lichtimpuls optisch erfasst. Auf diese Weise können Doppelbilder mit der Ortsveränderung der Tracerpartikel aufgenommen werden. Über einen Kreuzkorrelationsalgorithmus werden aus der Grauwertverteilung des ersten und zweiten Bildes lokale Verschiebungsvektoren berechnet. Mit dem bekannten Zeitabstand Δt und der Annahme einer konstanten Geschwindigkeit der Tracerpartikel sowie der Annahme einer linear verlaufenden Trajektorie der Tracerpartikel innerhalb des Zeitintervalls, können die Geschwindigkeitsvektoren in der Messebene berechnet werden.

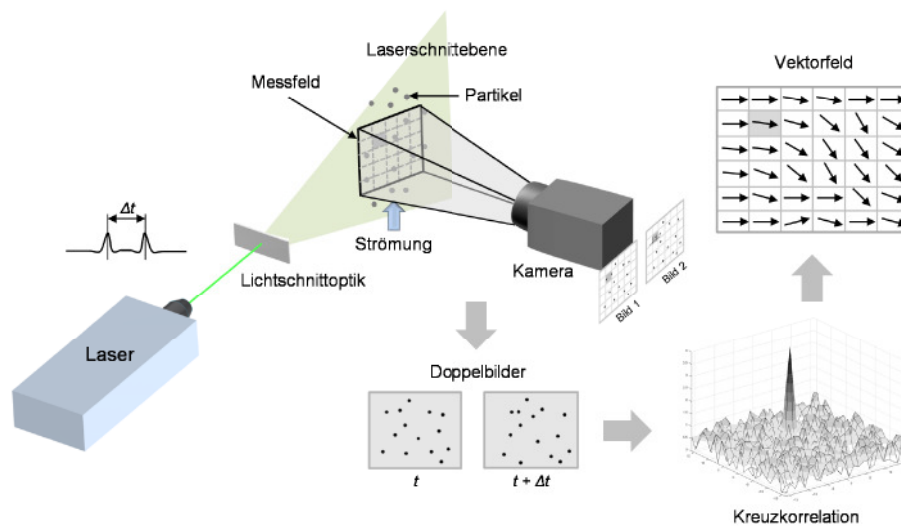


Abb. 23: Messprinzip der Particle Image Velocimetry mit der Streupartikeln in der Strömung mit Hilfe eines DoppelpulsLasers in einem kurzen Zeitintervall Δt hintereinander beleuchtet werden. Das Streulicht der Partikel in dem Messfeld wird mit einer Kamera, ebenfalls mit einem Doppelbild, aufgenommen. Basierend auf den Doppelbildern können über eine Kreuzkorrelation Verschiebungsvektoren der Tracerpartikel bestimmt werden.

Die Auswertung der Doppelbilder erfolgt vorrangig über Korrelationsmethoden. Die Doppelbilder liegen dabei in Form einer Grauwertverteilung vor. Die Berechnung lokaler Geschwindigkeitsvektoren mit Korrelationsverfahren erfordert die Unterteilung des Messfeldes in $(M \times N)$ Analysefelder (engl. Interrogation Area (IA)). Aus der Grauwertverteilung der Doppelbilder werden für alle Pixel die Partikelpositionen innerhalb der IA ermittelt. Die Größe $(m \times n)$ der IA ist abhängig von der Anzahl detektierter Partikel N_p , dem Partikeldurchmesser d_p und dem Zeitabstand Δt der Laserpulse [235]. Die Kreuzkorrelationsfunktion wird anhand der Helligkeitsverteilung der IA aus dem ersten und zweiten Bild ermittelt:

$$\Phi_K(m, n) = \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-1} g_1(i, j) \cdot g_2(i + m, j + n) \quad (5.1)$$

Die Grauwerte der Abbildungen g_1 und g_2 mit entsprechenden Pixelpositionen (i, j) in der Matrix der IA werden verwendet, um die mittlere Ortsveränderung $\Phi_K(m, n)$ innerhalb der IA durch die Position des höchsten Korrelationspeaks zu ermitteln [243]. Anhand des Abbildungsmaßstabes kann daraus der lokale Verschiebungsvektor \vec{d} für das jeweilige IA berechnet werden. Definitionsgemäß wird mit dem Zeitabstand Δt zwischen den Doppelbildaufnahmen der resultierende Geschwindigkeitsvektor \vec{u} berechnet. Aus den einzelnen Geschwindigkeitsvektoren setzt sich das gesamte Vektorfeld zusammen.

Die Position eines beliebigen Partikels (k) zu definierten Zeitpunkten (t) kann in einer zweidimensionalen Objektebene über einen Raumvektor definiert werden:

$$\vec{x}_k^t = \begin{pmatrix} x_k \\ y_k \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

Mit dem Abbildungsmaßstab wird eine Übertragung zwischen dem Ort in der Objektebene und dem analogen Ort in der Bildebene der Kamera ermöglicht. Der Abbildungsmaßstab M ist der Quotient aus dem Abstand der Objektebene zum effektiven Zentrum der Linsenoptik (Z_0) und dem Abstand des effektiven Zentrums der Linsenoptik zur Bildebene (z_0):

$$M = \frac{z_0}{Z_0} \quad (5.3)$$

Die Position eines Partikels k in der Bildebene \vec{X}_k entspricht demnach zum Zeitpunkt t :

$$\vec{X}_k^t = \vec{x}_k^t \cdot M \quad (5.4)$$

Aus den Ortskoordinaten der Bildebene \vec{X} zum Zeitpunkt t_1 und t_2 mit dem Zeitabstand Δt wird der Verschiebungsvektor \vec{d} in die beiden Raumrichtungen der Messebene ermittelt:

$$\vec{X}_k^{t_1} - \vec{X}_k^{t_2} = \begin{pmatrix} x_k^{t_1} - x_k^{t_2} \\ y_k^{t_1} - y_k^{t_2} \end{pmatrix} = \vec{d} \quad (5.5)$$

Unter der Annahme einer linearen Verschiebung ergeben sich die Geschwindigkeitskomponenten u, v in beide Raumrichtungen der Messebene aus dem Quotienten des Verschiebungsvektors \vec{d} und dem Zeitabstand Δt :

$$\vec{u} = \begin{pmatrix} u_k \\ v_k \end{pmatrix} = \frac{\vec{d}(x, y)}{\Delta t} \quad (5.6)$$

Die Hauptkomponenten eines PIV-Systems bestehen aus einer Lichtquelle, einer Kamera als Abbildungsspeicher und einer Synchronisationseinheit für die Lichtquelle und die Kamera. Je nach Aufbau bestehen drei verschiedene Optionen zur Messanordnung, die sich hinsichtlich der Messfeldes (2D) bzw. -volumens (3D) und der Anzahl messbarer Geschwindigkeitskomponenten (C, engl. Components; 2C, 3C) unterscheiden, vgl. Abb. 24.

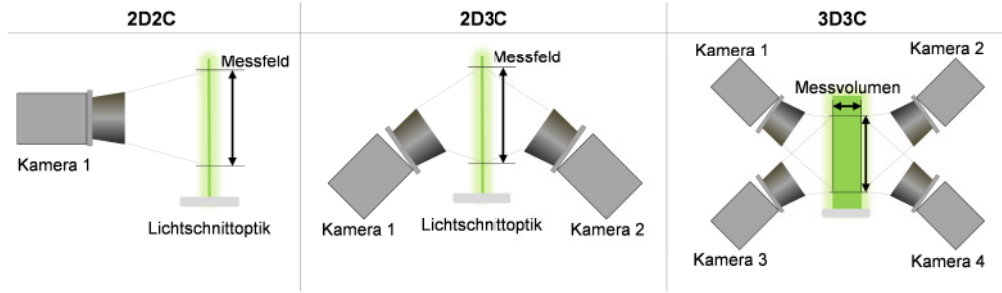


Abb. 24: Exemplarische Darstellung der möglichen Messanordnungen für mono-PIV (2D2C), stereo-PIV (2D3C) und tomo-PIV (3D3C) zur Detektion des Geschwindigkeitsfeldes eines TAVR.

Ist eine Kamera orthogonal zu dem Messfeld und damit der Lichtquelle ausgerichtet, können in einer Messebene (2D) zwei Geschwindigkeitskomponenten (2C) gemessen werden. Wird der Messaufbau um eine weitere Kamera erweitert, liegt definitionsgemäß ein stereo PIV-Aufbau vor, mit dem durch eine perspektivische Ausrichtung der Kameras zur Messebene (2D) über Triangulation die dritte Geschwindigkeitskomponente (3C) orthogonal zur Messebene bestimmt werden kann (2D3C), vgl. Abb. 24. Der Winkelversatz der Kameras zur Lichtschnittebene ist idealerweise 45°, damit die relative Messunsicherheit für alle Geschwindigkeitskomponenten identisch ist. Aufgrund des Winkelversatzes entsteht eine Disparität zwischen Fokusebene der Kameras und illuminierter Messebene. Eine vollständige Fokussierung des Messbereichs kann durch eine Entkopplung der Optik und der Aufnahmeeinheit der Kamera voneinander realisiert werden. Die Größe des Neigungswinkels α zwischen Optik und Aufnahmeeinheit richtet sich nach dem Scheimpflugkriterium, nachdem sich Bildebene der Aufnahmeeinheit, Objektivenebene und Objektebene in einem gemeinsamen Punkt schneiden, vgl. Abb. 25. Mit einem Zwei-Kamera-System entstehen zwei Abbildungsmodelle sowie zwei Sätze von Bildkoordinaten für den selben Punkt im Objektraum:

$$\vec{X}_{i,A}^t = \vec{x}_{i,A}^t \cdot M_A \quad (5.7)$$

$$\vec{X}_{i,B}^t = \vec{x}_{i,B}^t \cdot M_B \quad (5.8)$$

Anhand der zwei Bildpunkte, die den selben Punkt im Objektraum repräsentieren, entstehen vier Gleichungen mit drei Unbekannten, aus denen die entsprechende Objektraumposition abgeschätzt und somit alle drei Geschwindigkeitskomponenten abgeleitet werden können.

Wird eine Volumenbeleuchtung zur Illumination des Messbereichs verwendet und die Anzahl der Kameras erweitert, können tomo PIV Messungen durchgeführt werden. Der entscheidende Vorteil der tomo PIV begründet sich in der Erfassung der Strömung in einem gesamten Volumen. Aufgrund der perspektivischen Anordnung der Kameras ist durch eine aufwändige Rekonstruktion die Berechnung von dreidimensionalen Geschwindigkeitsvektoren (3C) im Messvolumen (3D) möglich. Eine ausführliche Einführung in die Funktionsweise und Anwendung der Particle Image Velocimetry wird von Raffel et al. (2018) gegeben [235].

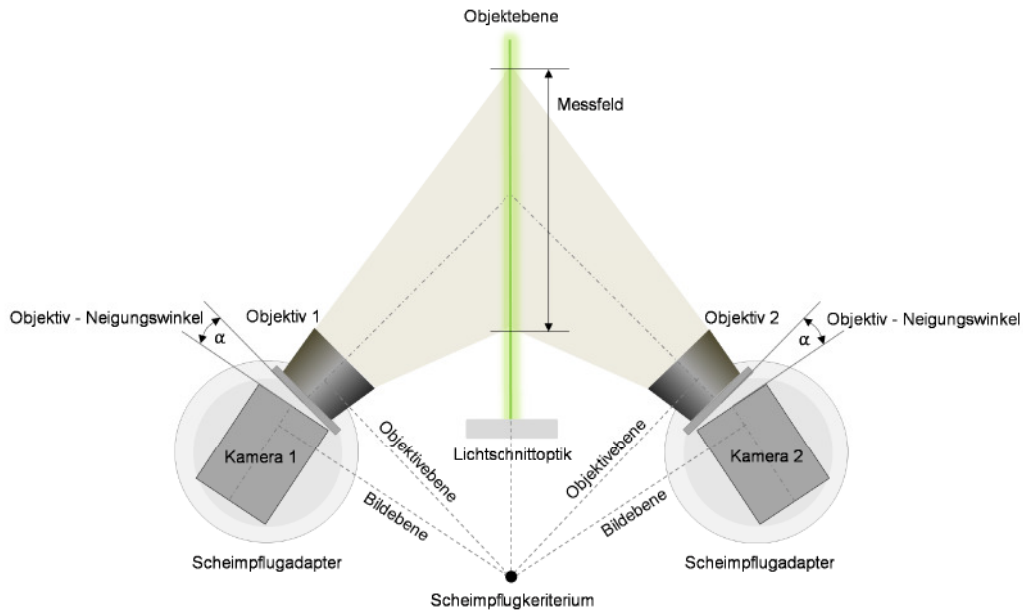


Abb. 25: Allgemeiner Aufbau einer stereo PIV Messung mit Kameras auf unterschiedlichen Seiten der Lichtschnittebene. Durch die Scheimpflugadapter werden die Linsen in den Objektiven vom Chip der Kamera entkoppelt, sodass das Messfeld vollständig fokussiert werden kann.

5.3.2 Messanordnung zur Detektion der Geschwindigkeiten in den für Thrombose relevanten Bereichen eines TAVR

Der Aufbau des PIV-Systems wurde entsprechend einer brechungsindexangepassten Durchströmung von Gefäßen mit komplexen Oberflächen konfiguriert. Dafür wurde zunächst ein bereits mehrfach im gleichen Anwendungskontext publizierter 2D2C PIV-Aufbau gewählt, bei dem eine CMOS Kamera orthogonal zur Lichtschnittebene bzw. Messebene ausgerichtet ist, siehe Abb. 26 [137, 145, 238, 239, 244].

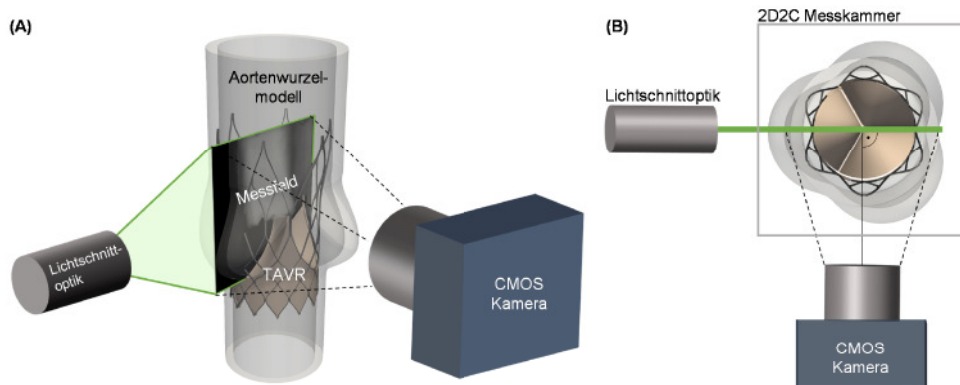


Abb. 26: (A) Anordnung des 2D2C PIV-Messaufbaus zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR und (B) Draufsicht der orthogonalen Kameraanordnung zur Messebene im Zentrum der TAVR-Strömung.

Die Lichtschnittebene wurde zentral in einem der drei Sinus der Aortenwurzel positioniert, sodass die Strömung distal des TAVRs detektiert werden konnte. Das Testfluid wurde mit

Fluoreszenz-markierten Polyesterpartikeln ($d_p = 9,89 \mu\text{m}$, $\rho = 1,05 \text{ kg m}^{-3}$, $\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 607 \text{ nm}$, micro particles GmbH, DE) angereichert und mit einem Nd:YAG Doppelpulslaser ($\lambda = 532 \text{ nm}$, $E_{max} = 145 \text{ mJ}$, $f = 15 \text{ Hz}$, Litron Laser Ltd., UK) illuminiert. Die Breite der Lichtschnittebene betrug ca. 1 mm, entsprechend der Empfehlung von Raghav et al. [236]. Das emittierte Licht der Tracerpartikel wurde von einer CMOS Kamera (EoSens 12CXP+, Mikrotron GmbH, DE) mit Zeiss Objektiven (85 mm T1.4f, Zeiss AG, DE) und einem Langpassfilter zur Absorption von Lichtreflektionen (Filterkante $\lambda = 590 \text{ nm}$, AHF analysetechnik AG, DE) aufgenommen.

Aufgrund der orthogonalen Messanordnung und des TAVR-Aufbaus ist die optische Zugänglichkeit der CMOS Kamera im Neo-Sinus, insbesondere in der Kavität der artifiziellen Klappentaschen, beeinträchtigt. Ein Teil des relevanten Messbereichs konnte mit der 2D2C Konfiguration dementsprechend nicht erfasst werden. Eine Modifikation des PIV-Aufbaus zu einem stereo PIV-Aufbau ermöglichte die Detektion des vollständigen Strömungsfeldes im Bereich des Neo-Sinus sowie die Messung der dritten Geschwindigkeitskomponente in der Messebene. Eine ausführliche Begründung der Anordnung sowie erste Ergebnisse sind in Borowski et al. (2022) dokumentiert [212]. Zur stereo PIV-Messung wurden die Kameras beidseitig der Lichtschnittebene mit einem Winkelversatz von 45° angebracht, vgl. Abb. 27. Auf einem einachsigen Traversiersystem wurden zwei CMOS-Kameras und die Lichtschnittoptik mit variablen Lichtführungsarm angebracht, sodass mehrere Ebenen im Messbereich abgedeckt werden konnten. Diese Messanordnung ermöglichte die Detektion des Geschwindigkeitsfeldes im gesamten Bereich eines Sinus.

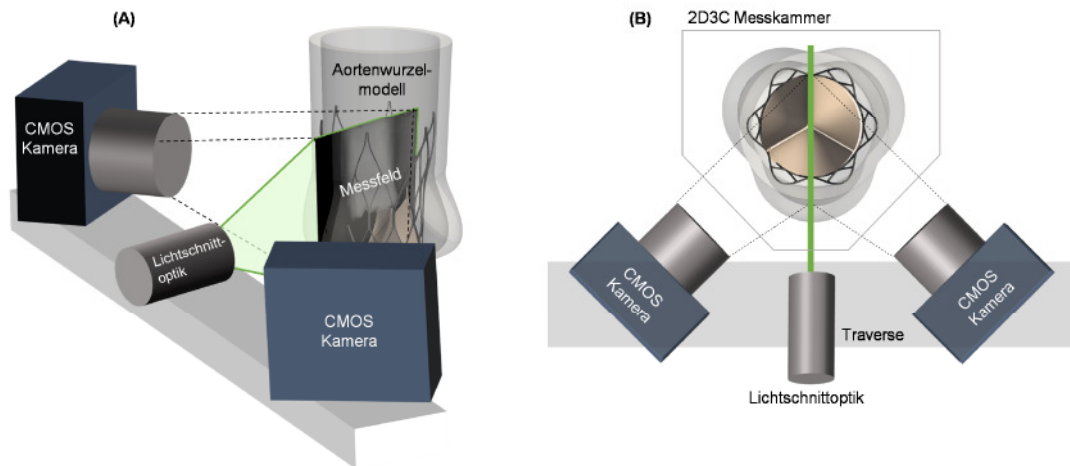


Abb. 27: (A) Anordnung des 2D3C PIV-Messaufbaus zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR und (B) Draufsicht der perspektivisch angeordneten Kameras zu stereoskopischen Strömungsmessung im Zentrum der TAVR-Strömung.

Um die lokalen Verschiebungsvektoren, unabhängig von der Art der Messanordnung, zu rekonstruieren, müssen der Vergrößerungsfaktor M und, im Fall des stereo PIV Aufbaus, der Winkelversatz der Kameras an jedem Punkt der jeweiligen Bildebene bekannt sein. Zur Bestimmung des Vergrößerungsfaktors wurde ein einseitiges Punkt-Target verwendet.

Zur Rekonstruktion eines dreidimensionalen Geschwindigkeitsvektors mit dem stereo PIV-Aufbau ist zudem eine Information über die Ausrichtung der Kameras zur Messebene notwendig. Die Kalibrierung wurde mit einem doppelseitigen Punkt-Target durchgeführt, mit dem die empirischen Koeffizienten eines kubischen Abbildungsmodells ermittelt wurden. Mit der Funktion wurde ein Objekt im Objektraum (X,Y,Z) auf einen Punkt in der Bildebene (x,y,z) transformiert. Für jede Kamera wurden die empirischen Koeffizienten der Abbildungsfunktion in x- und y-Richtung definiert, woraus sich vier Funktionen (FX1, FY1, FX2, FY2) mit insgesamt 68 Koeffizienten ergaben. Die durchgeführte Kalibrierung erzielte einen durchschnittlichen Reprojektionsfehler von $f_1 = 0,986 \text{ Px}$ (Kamera 1) und $f_2 = 0,933 \text{ Px}$ (Kamera 2, für stereo PIV-Messungen).

5.3.3 Entwicklung und Fertigung des Aortenwurzelsmodells als Implantationsumgebung und einer geeigneten Prüfkammerkammer

Die Anforderungen zur Entwicklung und Fertigung des Aortenwurzelsmodells wurden für die PIV-Messung einer Innenströmung von Gefäßen (Aortenwurzel mit TAVR) mit komplexen Geometrien definiert. Folgende Anforderungen wurden an die Entwicklung und Fertigung eines Aortenwurzelsmodells sowie an die dazugehörige Prüfkammer gestellt:

- optischer Zugang in Prüfkammer und im Aortenwurzelsmodell
- orthogonale Ausrichtung der Sichtfenster der Prüfkammer zur Lichtschnittoptik und zu einer oder mehreren Kameras
- hochtransparentes Aortenwurzelsmodell zur Vermeidung von Verzerrungen
- Einhaltung der normativ geforderten Materialeigenschaften wie eine minimale Shore Härte von 10 Shore A

Die konstruktive Grundlage bei der Entwicklung des *in vitro* verwendbaren Aortenwurzelsmodells bildete das in Kap. 4.3 entwickelte Geometriemodell. Um den Anforderungen an das Aortenwurzelsmodell gerecht zu werden, wurde ein Silikon (Sylgard 184 Silicone Elastomer; The Dow Chemical Company, USA) zur Fertigung des Modells gewählt, das sowohl eine hohe Transparenz gewährleistet als auch die Anforderungen der ISO 5840:3 (2021) erfüllt [233, 245]. Sylgard 184 fand bereits häufig Anwendung in der *in vitro* Analyse von Gefäßsystemen [246, 247]. Das Herstellungsverfahren erfolgte mit einer mehrteiligen Gussform, deren Bestandteile mit einem 3D-Druckverfahren aus einem Acrylat (RGD 525 (Objet 30 Prime), Stratasys AG, DE) gefertigt wurden. Die Fertigung des Aortenwurzelsmodells erfolgte in zwei Teilen, nachfolgend als aortaler Teil und ventrikulärer Teil bezeichnet.

Der aortale Teil schließt die Aortensinus und den tubulären aortalen Anschluss mit ein, vgl. Kap. 4.3 Abb. 20 Segment II und III. Aufgrund der optischen Zugänglichkeit und zur Prozessoptimierung wurde eine mehrteilige Gussform verwendet, die sich aus zwei gespiegelten äußeren Formen (Abb. 28 (A)) und einem inneren Kern (Abb. 28 (B)) zusammensetzt, vgl. Abb. 28 (C).

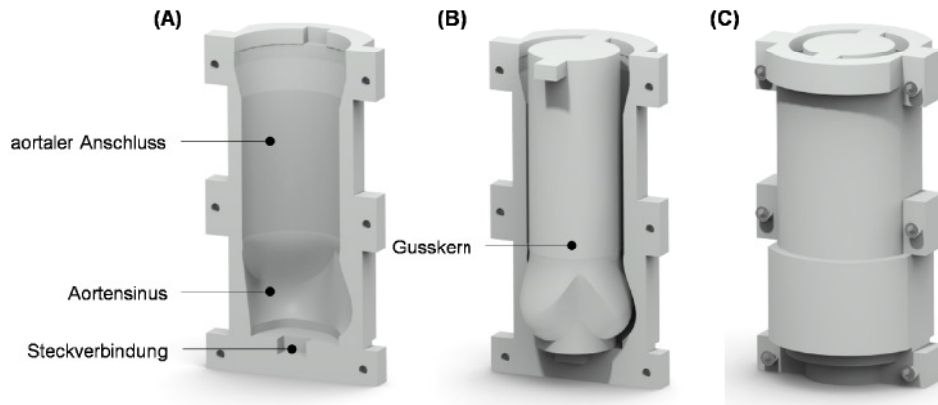


Abb. 28: Darstellung der additiv gefertigten Gussform (C) zur Herstellung des aortalen Aortenwurzelmodells bestehend aus (A) zwei äußeren Gussformen und (B) einem Gusskern.

Der ventrikuläre Teil besteht aus dem Modell der nativen Klappentaschen und dem Annulusbereich, vgl. Kap. 4.3 Abb. 20 Segment I. Die Geometrie des tubulären ventrikulären Bereichs wird durch einen Dichtungsring abgeschlossen, der zur Adaption des Modells an das Pulsduplikatorsystem notwendig war. Die äußere Gussform besteht aus drei Teilen (Abb. 29 (A)), die ebenfalls einen inneren Kern einschließen (Abb. 29 (B)) und sich somit zur Gussform des ventrikulären Modellsegment zusammensetzen, vgl. Abb. 29 (C). Die separat hergestellten Silikonmodelle wurden anschließend ebenfalls mit Silikon zusammengefügt. Die Shore Härte von Sylgard 184 beträgt 33 Shore A und erfüllt dementsprechend die normative Anforderung an die Materialeigenschaften im Implantationsbereich.

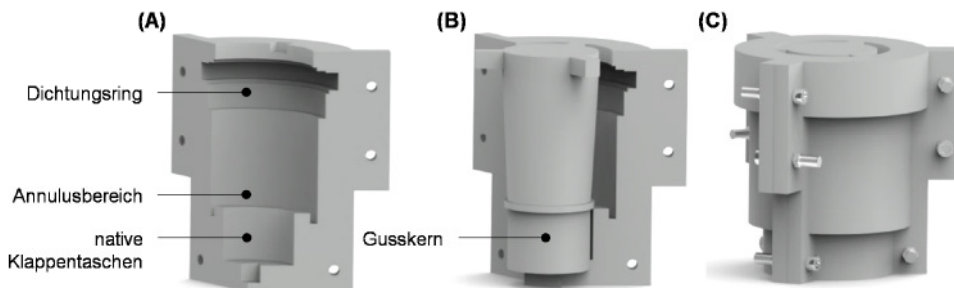


Abb. 29: Darstellung der additiv gefertigten Gussform zur Herstellung des Annulusmodells bestehend aus (A) drei baugleichen äußeren Gussformen und (B) einem Gusskern, die über eine Steckverbindung zur finalen Gussform zusammengesetzt werden (C).

Um eine geeignete Maßhaltigkeit zu gewährleisten wurden μ CT-Scans von den gefertigten Silikonmodellen durchgeführt (Skyscan 1172, Bruker Corp., USA). Die Aufnahmen ermöglichen eine zerstörungsfreie geometrische Charakterisierung der Modelle durch Röntgenaufnahmen, vgl. Abb. 30 (A).

Die Aufnahmen wurden mit einem Skalierungsfaktor von $19,6 \mu\text{m}$ pro Pixel angefertigt. Die Durchführung von Scans aus unterschiedlichen Winkelpositionen ($\Delta\xi = 0,25^\circ$) ermöglichte eine anschließende dreidimensionale Rekonstruktion des Silikonmodells, vgl. Abb. 30 (B).

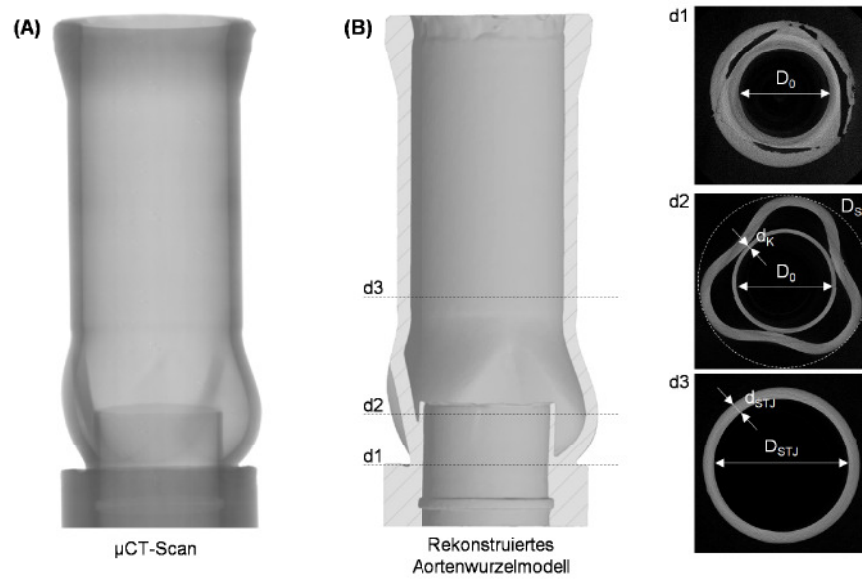


Abb. 30: Darstellung (A) der μ CT-Aufnahmen des gefertigten Silikonmodells und (B) dem daraus rekonstruieren Aortenwurzelmodell mit Messebenen (d1, d2, d3) und Parametern (D_0 , d_K , D_{STJ} , d_{STJ}) zur Quantifizierung der Maßhaltigkeit.

Jede Winkelposition wurde dafür fünf Mal gescant und das Projektionsbild durch eine Mittelwertbildung erzeugt. Die in Abb. 30 dargestellten Messebenen wurden zur Bestimmung der Maßhaltigkeit des Modells verwendet. In jeder Messebene wurden drei Messwerte für die betreffenden Parameter aufgenommen. Die maximale detektierte Abweichung lag unter $300\ \mu\text{m}$ und somit in einem für die Anwendung akzeptablen Bereich, vgl. Tab. 9.

Tab. 9: Quantifizierung der Maßhaltigkeit des aus Silikon gegossenen Aortenwurzelmodells als Implantationsumgebung.

| Messebene | Parameter | Zielparameterwert | gemessener Parameterwert |
|-----------|-----------|-------------------|--|
| d1 | D_0 | 24,00 mm | $23,93\ \text{mm} \pm 0,11\ \text{mm}$ |
| d2 | D_0 | 24,00 mm | $23,99\ \text{mm} \pm 0,05\ \text{mm}$ |
| | d_K | 1,00 mm | $1,03\ \text{mm} \pm 0,05\ \text{mm}$ |
| d3 | D_{STJ} | 29,28 mm | $29,59\ \text{mm} \pm 0,11\ \text{mm}$ |
| | d_{STJ} | 2,50 mm | $2,52\ \text{mm} \pm 0,08\ \text{mm}$ |

Die beiden in Kap. 5.3.2 präsentierten Messanordnungen erforderten eine Modifikation der bislang verwendeten Prüfkammer im Pulsduplikatorsystem. Aufgrund der eingeschränkten optischen Zugänglichkeit in der Originalkonfiguration wurde eine Prüfkammer entwickelt, die PIV-Messungen sowohl für mono PIV (2D2C) als auch stereo PIV (2D3C) ermöglichte.

Der prismatische Grundkörper der Prüfkammer gestattete die Positionierung einer oder mehrerer Kameras orthogonal zur Lichtschnittebene aber auch in einem Winkelversatz von jeweils 45° , vgl. Abb. 31.

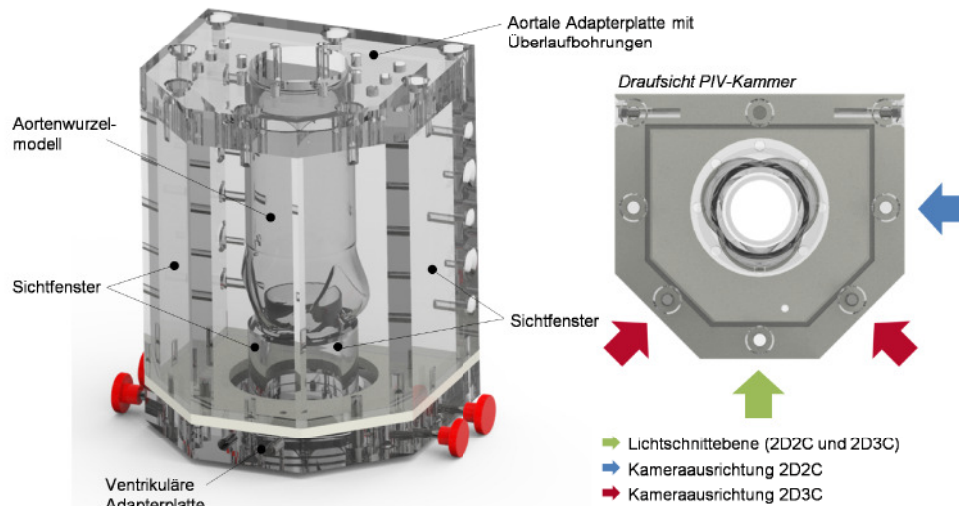


Abb. 31: Entwickelte PIV-Prüfkammer mit prismatischer Grundfläche sodass Sichtfenster zur Messung der Strömungsgeschwindigkeiten im Aortenwurzelmodell mit TAVR sowohl für den 2D2C PIV-Aufbau als auch den 2D3C PIV-Aufbau vorhanden waren.

Eine hohe Transparenz ist durch die Verwendung von Acrylglas gewährleistet. Auftretende Verzerrungen werden minimiert, in dem sich zwischen dem Acrylglas und der Aortenwurzelmodell ebenfalls Testfluid befindet. Die Kammer wurde durch die Überlaufbohrungen in der aortalen Adapterplatte mit dem Testfluid befüllt.

5.3.4 Adaption des Testfluids an die rheologischen Eigenschaften von Blut

Das Blut ist eine komplexe, biochemisch reagierende Suspension aus Blutplasma und festen Blutbestandteilen wie Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten. Die rheologischen Eigenschaften von Blut werden insbesondere durch die Thrombozytenaggregation, den Hämatokrit, die Viskosität des Blutplasmas und die Verformung und Aggregationsneigung von Erythrozyten beeinflusst. Wird Blut zur Vereinfachung als homogenes und kontinuierliches Fluid angenommen, können die Fließeigenschaften von Blut unter Anderem mit der Viskosität η charakterisiert werden. Diese ist für newtonsche Fluide eine Proportionalitätskonstante zwischen der Scherspannung τ und der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$. Liegt für ein Fluid kein linear viskoses Fließverhalten vor, wird ein Fluid als nicht newtonsch bezeichnet. Mit der Rheometrie konnte festgestellt werden, dass Blut nicht newtonsche Eigenschaften aufweist und als scherverdünnend, viskoelastisch und thixotrop angenommen werden kann [152].

Eine Literaturrecherche ergab zahlreiche Ansätze zur Herstellung von Blutersatzfluiden bestehend aus einer Komponente oder Fluidgemischen, wie Kochsalzlösung, Wasser-Glycerin-Gemische oder komplexere Gemische, die den nicht newtonschen Charakter von Blut abbilden [136, 242, 248, 249]. Zur experimentellen *in vitro* Untersuchung der Strömung im aortalen Bereich hat sich, aufgrund erhöhter zu erwartender Scherraten, die Annahme newtonscher Fluideigenschaften mit einer kinematischen Viskosität von $\nu_k = 3,5$ cSt etabliert [25,

120, 136, 188, 189, 191, 237–242, 244, 250, 251]. Zusätzlich erfordert die laseroptische PIV-Messmethode eine minimale optische Verzerrung aufgrund der Lichtbrechung zwischen verschiedenen Medien. Um diese Anforderungen zu erfüllen, wurde als Testfluid ein Gemisch aus Glycerin und einer 0,9%-igen Kochsalzlösung (NaCl) verwendet. Mit diesem Gemisch wird Blut als newtonsches Fluid angenommen, das jedoch die kinematische Viskosität mit blutähnlichen Eigenschaften abbilden kann sowie einen geeigneten Brechungsindex für die laseroptischen Messungen aufweist.

Unterschiedliche Massenverhältnisse des Gemisches wurden untersucht, um eine Brechungsindexanpassung sowie eine Viskositätsanpassung vorzunehmen. Die Ermittlung der Brechungsindizes für das zur Fertigung des Aortenwurzelmodells verwendete Silikon (Sylgard 184) und die NaCl-Glycerin-Gemische wurde mit einem analogen ABEE-Refraktometer AR4 (A. KRÜSS Optronic GmbH, DE) mit Umwälzthermostat (PT80) durchgeführt. Die Brechungsindizes wurden mit der Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von $\lambda = 598 \text{ nm}$ in einem Messbereich von 1,300 bis 1,720 nD ermittelt. Zur Validierung der Messgenauigkeit wurde zunächst destilliertes Wasser untersucht und der Brechungsindex mit Literaturwerten verglichen [252]. Die Ermittlung des Brechungsindex des Silikons wurde für drei Proben dreifach bei 37°C durchgeführt. Der aus der Mittelung aller Messungen ermittelte Brechungsindex für Silikon entsprach $1,410 \pm 0,017 \text{ nD}$. Anschließend wurden Proben mit einem Massenanteil $x_g = m_{\text{Glycerin}}/m_{\text{Gesamtgemisch}}$ zwischen 0,0 und 0,75 untersucht. Die ermittelten Brechungsindizes sind in Abb. 32 dargestellt.

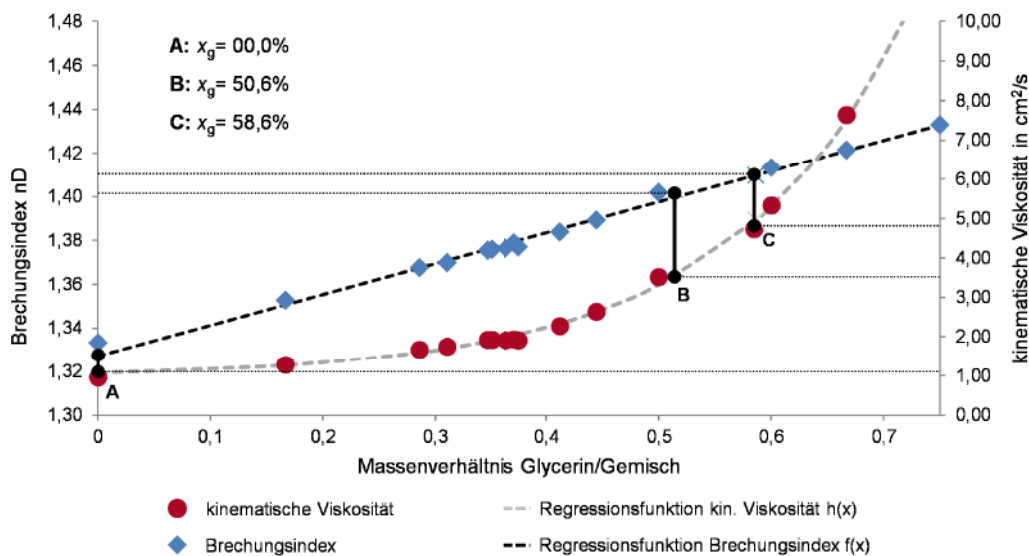


Abb. 32: Diagramm der gemessenen Brechungsindizes und kinematischen Viskositäten in Abhängigkeit des Massenanteils an Glycerin in einem Glycerin-NaCl-Gemisch mit ermittelten Regressionsfunktionen.

Zusätzlich wurde die dynamische Viskosität der Gemische mit einem Rheometer (HAAKE RheoStress 1, Thermo Electron Corp., DE) bestimmt. Dafür wurden die Gemische ebenfalls auf 37°C temperiert und mit einer Platte-Kegel-Geometrie der Rotationswiderstand anhand

einer Drehmomentenmessung ermittelt. Die Ergebnisse der daraus resultierenden kinematischen Viskositäten sind ebenfalls in Abb. 32 dargestellt.

Anhand der ermittelten Messwerte wurden für die kinematische Viskosität und den Brechungsindex in Abhängigkeit des Massenverhältnisses x_g Regressionsfunktionen ermittelt. Der Brechungsindex in Abhängigkeit des Massenverhältnisses wurde durch eine lineare Funktion abgebildet:

$$f(x) = p_1 \cdot x + p_2 \text{ mit } p_1 = 0,1386 \text{ und } p_2 = 1,328 \quad (5.9)$$

Die kinematische Viskosität in Abhängigkeit des Massenverhältnisses wurde durch eine Exponentialfunktion beschrieben:

$$f(x) = a \cdot x^b + c \text{ mit } a = 48,85; b = 4,757 \text{ und } c = 1,607 \quad (5.10)$$

Basierend auf den Regressionsfunktionen wurden zur Abschätzung der entstehenden Verzerrungen drei Gemische mit unterschiedlichen Massenanteilen x_g eingehender untersucht:

- **A:** reines NaCl ($x_g = 00,0\%$)
- **B:** viskositätsangepasstes Gemisch ($x_g = 50,6\%$)
- **C:** brechungsindexangepasstes Gemisch ($x_g = 58,6\%$)

Zur Quantifizierung der Verzerrung bei gekrümmten Oberflächen, wie es bei dem Aortenwurzelmodell der Fall ist, wurde ein sphärischer Probekörper aus Silikon vor einem Punktgitter mit den entsprechenden Gemischen untersucht, vgl. Abb. 33. Wie zuvor für die Brechungsindex- und Viskositätsmessungen wurden die Gemische auf 37 °C temperiert.

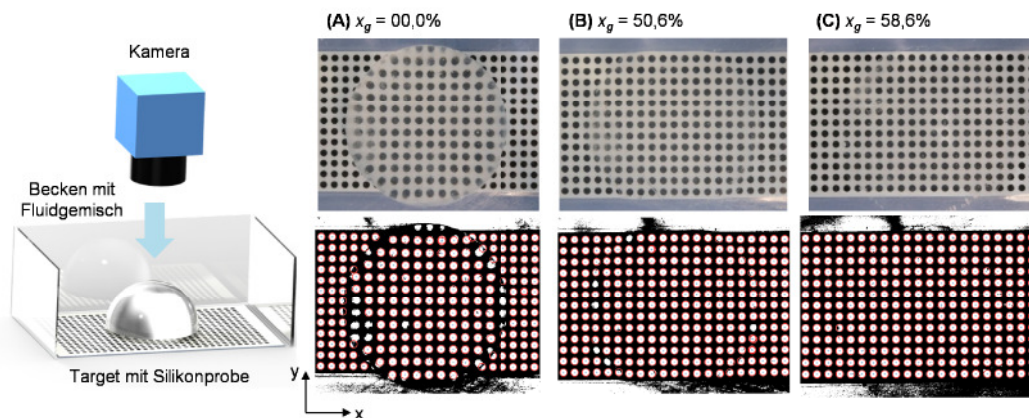


Abb. 33: Verwendete Bilder zur Detektion der Verzerrung der Targetpunkte in Abhängigkeit des Massenanteils an Glycerin im Glycerin-NaCl-Gemisch für (A) $x_g = 00,0\%$, (B) $x_g = 50,6\%$ und (C) $x_g = 58,6\%$.

Eine Quantifizierung der Verzerrung wurde anhand maximal auftretender Abweichungen in x - und y -Richtung der Punkte vorgenommen, referenziert auf das initiale Punktgitter, siehe Tab. 10. Die geringste Abweichung κ war erwartungsgemäß für das Gemisch $x_g = 58,6\%$ festzustellen ($\kappa_{i3} < 0,1 \text{ mm}$). Die detektierten Verzerrungen für das viskositätsangepasste

Gemisch sind jedoch ebenfalls in einem akzeptablen Bereich ($\kappa_{i2} < 0,4 \text{ mm}$). Die entstehenden Verzerrungen für das reine NaCl betrugen mehr als einen Millimeter ($\kappa_{i1} > 1,0 \text{ mm}$), weshalb das Fluid für die PIV-Messungen als ungeeignet eingeschätzt wurde.

Tab. 10: Quantifizierung der Verzerrung eines Punktgitters mit einem sphärischen Silikonprobe-körper und drei unterschiedlich konzentrierten Glycerin-NaCl-Gemischen zur Ermittlung eines geeigneten blutähnlichen Gemisches für die PIV-Messungen.

| Gemischkonzentration | max. Verzerrung in x-Richtung | max. Verzerrung in y-Richtung |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Gemisch A | $\kappa_{x1} = 1,48 \text{ mm}$ | $\kappa_{y1} = 3,27 \text{ mm}$ |
| Gemisch B | $\kappa_{x2} = 0,27 \text{ mm}$ | $\kappa_{y2} = 0,34 \text{ mm}$ |
| Gemisch C | $\kappa_{x3} = 0,07 \text{ mm}$ | $\kappa_{y3} = 0,09 \text{ mm}$ |

Die Ergebnisse der entstehenden Verzerrungen der verschiedenen Massenverhältnisse von Glycerin und der 0,9%-igen Kochsalzlösung zeigten sowohl für das brechungsindexangepasste Gemisch als auch für das viskositätsangepasste Gemisch gute Resultate, die eine adäquate Detektion der Tracerpartikel erlauben. Aus diesem Grund wurde in den folgenden Analysen das viskositätsangepasste Blutersatzfluid verwendet.

5.4 Verwendete Aufnahmemethoden und Auswertalgorithmen für die PIV-Messungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl der mono PIV-Ansatz als auch der stereo PIV-Ansatz zur Messung von Strömungsgeschwindigkeiten verwendet. Die Aufnahme transien-ter Geschwindigkeitsfelder erfolgte mit dem 2D2C-Ansatz. Die Erweiterung um eine weitere Geschwindigkeitskomponente und weitere räumliche Geschwindigkeitsinformationen wurde mit dem stereo PIV-Ansatz realisiert. Eine Zusammenfassung der verwendeten Aufnahme-parameter ist in Tab. 11 gegeben.

Die Emission des Laserlichtes wurde über ein Triggersignal mit der Kolbenpumpe des Puls-duplikatorsystems synchronisiert, sodass gezielt Zeitpunkte im kardiologischen Zyklus auf-genommen wurden. Die 2D2C PIV-Aufnahmen wurden phasengemittelt für einen vollständi-gen Herzzyklus aufgenommen. Der Zeitabstand zwischen den Zeitpunkten betrug $\Delta t = 5 \text{ ms}$, sodass $n = 171$ Zeitpunkte innerhalb des Herzzyklus detektiert wurden. Zusätzlich zu dem hochgradig instationären Strömungscharakter innerhalb eines Herzzyklus traten auch räum-lich stark variierende Strömungsgeschwindigkeiten auf. Während in der systolischen Haupt-strömung Geschwindigkeiten bis zu $1,35 \pm 0,35 \text{ m s}^{-1}$ (im pathophysiologischen Fall noch höhere) zu erwarten sind, treten im Sinusbereich zum selben Zeitpunkt Strömungsgeschwin-digkeiten unter $0,6 \text{ m s}^{-1}$ auf, vgl. Kap. 3.1. Eine Anpassung der Zeitintervalle zwischen den Laserpulsen ermöglichte die Detektion verschiedener Strömungsgeschwindigkeiten, wes-halb zu jedem Zeitpunkt im kardiologischen Zyklus Aufnahmen mit drei verschiedenen Zei-tintervallen zwischen den Laserpulsen durchgeführt wurden ($\Delta t = 300 \mu\text{s}$, $500 \mu\text{s}$, $1500 \mu\text{s}$).

Tab. 11: Verwendete Aufnahmeparameter zur Messung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR für den 2D2C PIV-Aufbau und den 2D3C PIV-Aufbau.

| | |
|------------------------------------|--|
| Strömungseigenschaften | dreidimensionale Strömung mit Hauptströmungsrichtung entlang der Lichtschnittebene |
| erwartete Geschwindigkeiten | $u_{max} \approx 1,5 \text{ m s}^{-1}$ |
| Tracerpartikel | fluoreszierende Polystyrolpartikel ($d_p = 9,98 \mu\text{m}$) |
| Beleuchtung | Nd:YAG Doppelpulslaser 145 mJ mit 532 nm |
| Messfeld | 25 mm x 25 mm (B x H) |
| Beobachtungsabstand | 43,8 mm |
| Vergößerungsfaktor | $M \approx 4,5 \mu\text{m/Px}$ |
| Scheimpflugwinkel | $12,8^\circ$ |
| Aufnahmemethode | phasengemittelte Doppelbilder |
| Aufnahmemedium | CMOS Chip mit 4 096 x 3 072 Px |
| Aufnahmeobjektiv | $f = 85 \text{ mm}$, $f_\# = 4$ |
| Kamerafilter | Langpassfilter (Absorptionsgrenze: $\lambda_f = 590 \text{ nm}$) |
| Zeitintervalle zwischen den Pulsen | $\Delta t = 1300 \mu\text{s}$, $500 \mu\text{s}$, $1500 \mu\text{s}$ |
| Abtastfelder | adaptiv zwischen 32 x 32 Px und 64 x 64 Px |

Die Zeitintervalle wurden entsprechend der erwarteten Strömungsgeschwindigkeiten ermittelt, sodass sich die Tracerpartikel zwischen den Laserpulsen nur um 25% der IA verschieben. Der Einfluss zufällig auftretender Fluktuationen in der Strömung wurde durch eine Phasenmittelung der Ergebnisse von $n = 100$ Doppelbildern minimiert. Eine Sensitivitätsanalyse ergab, dass die Anzahl der Aufnahmen ausreichend ist, um konvergente Werte für die Geschwindigkeitsvektoren zu erreichen.

Für die räumlich erweiterten Aufnahmen des stereo PIV-Aufbaus wurden sieben Messebenen über die Breite einer Klappentasche bzw. eines Sinus traversiert ($z = -6 \text{ mm}$ bis 6 mm , $\Delta z = 2 \text{ mm}$). Aufgrund des erheblich höheren Messaufwands durch die Abrasterung mehrerer Messebenen wurden nur die fünf charakteristischen Zeitpunkte im Herzzyklus mit dieser Aufnahmemethode gemessen, vgl. Kap. 5.2.

Die aufgenommenen Doppelbilder wurden im Post-Processing in IA von 64x64 Pixel bzw. 32x32 Pixel unterteilt. Für die Kreuzkorrelation wurde eine maximale Überschneidung der IA von 50% zugelassen. Eine zeitlich adaptierte Maskierung der Partikelbilder ermöglichte zum Einen die Eliminierung von Reflektionen außerhalb des Messfeldes und die Berücksichtigung der Gefäßwände bei der Berechnung der Verschiebungsvektoren. Unrealistische Geschwindigkeitsvektoren wurden anhand definierter Wertebereiche der Geschwindigkeitskomponenten eliminiert.

Die Doppelbilder der PIV-Messungen mit unterschiedlichen Zeitabständen wurden zunächst separat ausgewertet. Mit der Mosaikmethode nach Quosdorf et al. [249] wurde ein statistisches Kriterium verwendet, um für jede IA den geeigneten Geschwindigkeitsvektor auszuwählen. Das Kriterium zur Auswahl beruht auf den mittleren Partikelverschiebungen

(d_u, d_v, d_w) aus den $n = 100$ aufgenommenen Doppelbildern und der Standardabweichung der Partikelverschiebung $(\sigma_{du}, \sigma_{dv}, \sigma_{dw})$ für die einzelnen Komponenten:

$$K_{stat} = \sqrt{\left(\frac{d_u}{\sigma_{du}}\right)^2 + \left(\frac{d_v}{\sigma_{dv}}\right)^2 + \left(\frac{d_w}{\sigma_{dw}}\right)^2} \quad (5.11)$$

Für jedes IA wurde der Geschwindigkeitsvektor mit dem maximalen K_{stat} ausgewählt. Auf diese Weise setzt sich das gesamte Geschwindigkeitsfeld aus verschiedenen PIV-Messungen mit unterschiedlichen Zeitabständen zwischen den Laserpulsen zusammen. In Abb. 34 ist beispielhaft für drei aufgenommene Zeitpunkte im kardiologischen Zyklus die Zusammensetzung der Geschwindigkeitsvektoren für alle IA in Abhängigkeit des verwendeten Zeitabstands zwischen den Laserpulsen farbskaliert dargestellt.

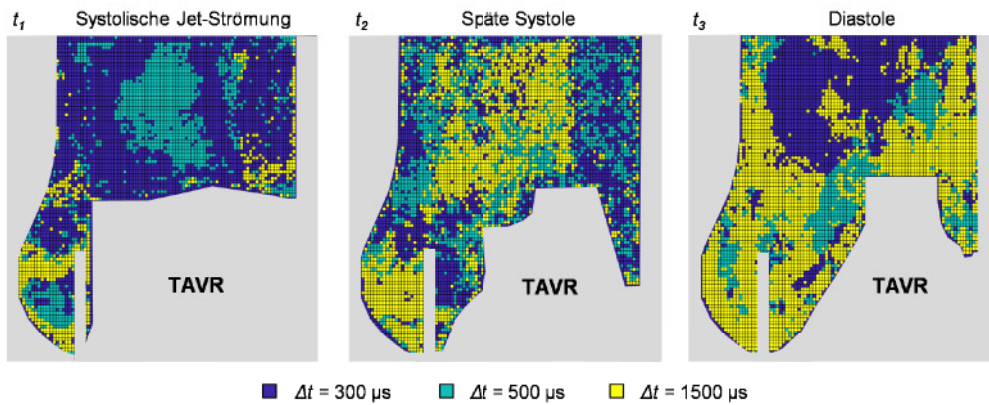


Abb. 34: Farbskalierte Darstellung der verwendeten Zeitabstände Δt zwischen den Laserpulsen für jede IA (Analysefeld) des PIV-Messfeldes, ausgewählt nach dem statistischen Kriterium aus Gleichung (5.11) zu drei ausgewählten Zeitpunkten im Herzzyklus.

5.5 Anwendung der Kennzahlen zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR auf die experimentell ermittelten Geschwindigkeitsfelder

Die experimentell detektierten Geschwindigkeitsfelder aus den 2D2C PIV-Messungen sind zu acht repräsentativen Zeitpunkten innerhalb des Herzzyklus (Zeitpunkt A bis H) in Abb. 35 dargestellt. Die Geschwindigkeitsfelder bildeten die Grundlage zur Berechnung der Konvektions-Diffusions-Gleichungen, mit deren Skalargrößen die scherinduzierte Thrombozytenaktivierung (SITA) sowie deren Aggregationspotential (BRT) quantifiziert wurden. Die Anwendung des Euler-Ansatzes auf experimentell ermittelte Daten in dem Kontext der Thromboiserisikobewertung von TAVR wurde erstmalig von Borowski et al. (2022) veröffentlicht [212]. Bis dahin wurde der kontinuumsbasierte Ansatz zur Berechnung der Blutverweilzeit in rein numerischen Analysen verwendet [17, 21, 181, 185].

Die Berechnung der Skalarverteilung wurde mit einem numerischen Lösungsalgorithmus durchgeführt, der in die FEATool Multiphysics Software (Precise Simulation Limited, Hong

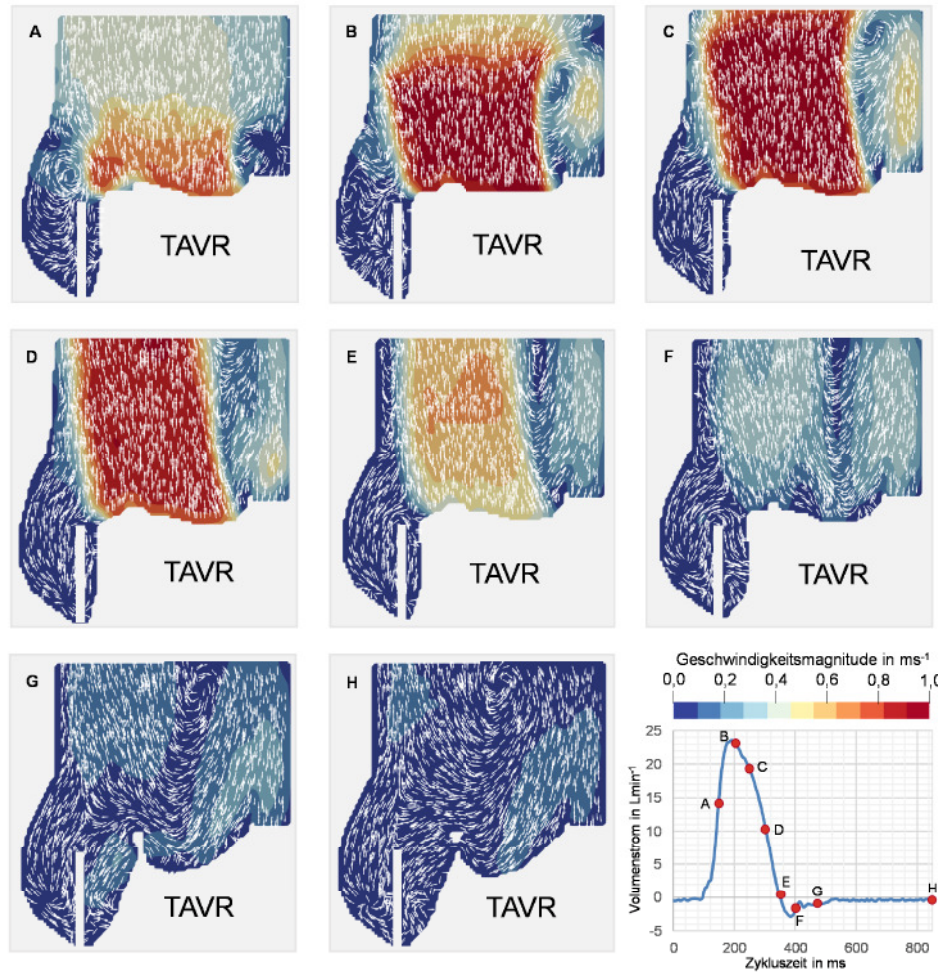


Abb. 35: Ausgewählte Ergebnisse der 2D2C PIV-Analyse, mit der die Geschwindigkeitskomponenten in einer Ebene alle $\Delta t = 5,0$ ms phasengemittelt aufgenommen wurden.

Kong) implementiert ist. Die Geometrie der Fluidumgebung wurde anhand der Maskierung aus dem PIV-Postprocessing definiert und entsprechend räumlich diskretisiert. Die Geometrie des Geschwindigkeitsfeldes wurde als statisch definiert. Der initiale Skalarwert betrug, sowohl für den SITA als auch für die BRT, in der gesamten Fluidregion Null. Die Berechnung des konvektiven Einflusses auf die Skalarwerte erfolgte anhand des experimentell ermittelten Geschwindigkeitsfeld, das als Randbedingung verwendet wurde. Die Übertragung der Geschwindigkeitsvektoren aus den einzelnen IAs auf die Elemente der diskretisierten Fluidregion erfolgte mittels linearer Interpolation. Zusätzlich wurde für die Berechnung des SITA aus den Geschwindigkeitsgradienten in beide gemessenen Raumrichtungen die Scherrate $\dot{\gamma}$ mit folgender Berechnungsvorschrift ermittelt

$$\dot{\gamma} = \frac{dv}{dx} + \frac{du}{dy}. \quad (5.12)$$

Aus der Scherrate $\dot{\gamma}$ und der Viskosität η wurde die Scherspannung τ berechnet und als Randbedingung des Quellterms eingesetzt.

An der Einströmseite wurde über die Herzzykluszeit für beide Kennwerte die Konzentration mit Null festgelegt. Zur Lösung der zeitabhängigen Differentialgleichungen wurde ein impliziter Lösungsalgorithmus 2. Ordnung (Crank-Nicolson-Verfahren) verwendet.

Die aus den PIV-Daten berechnete lokale und zeitliche Verteilung des SITA ist in Abb. 36 zu acht ausgewählten Zeitpunkten innerhalb des Herzzyklus (Zeitpunkt A bis H) dargestellt.

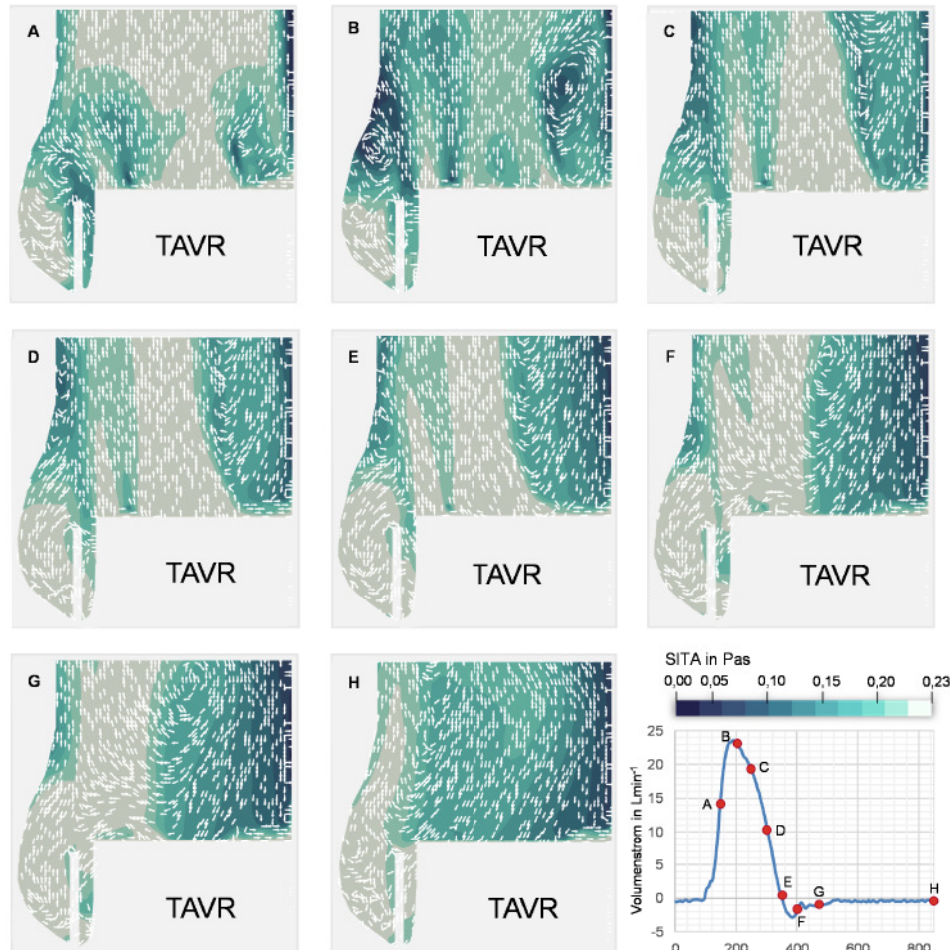


Abb. 36: Ausgewählte Ergebnisse des simulierten Skalartransports basierend auf experimentell ermittelten PIV-Geschwindigkeitsfeldern zur Quantifizierung der Scherbelastung auf Thrombozyten in der Fluidumgebung, die zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR verwendet wurde.

Die Verteilung der Scherwirkung während des Herzzyklus kann somit in der Fluidumgebung berechnet werden. Erhöhte Scherbelastung entsteht insbesondere am Rand der Jet-Strömung, an dem hohe Geschwindigkeitsgradienten auftreten. Durch konvektive Einflüsse wird das Fluid mit erhöhter Scherwirkung (vgl. Abb. 36 B) aber nur geringfügig in kritische Bereiche für das thrombogene Potential von TAVR transportiert (vgl. Abb. 36 H). Als kritischer Bereich wurde die Region im Neo-Sinus definiert, da eine Aggregation oder Adhäsion von Thrombozyten in diesem Bereich zur Entstehung einer SLT beitragen [105].

Die lokale und zeitliche Verteilung der normierten (relativen) Blutverweilzeit (rBRT) als Kennwert für das thrombogene Potential von TAVR ist in Abb. 37 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen eine geringe Verweilzeit in der Jet-Strömung während der Systole. Wie in Abb. 37 F-H dargestellt, ist eine Auswaschung im Neo-Sinus durch die abflachende Jet-Strömung zu identifizieren, während die Verweildauer im nativen Sinus nach einem Herzzyklus erhöht ist.

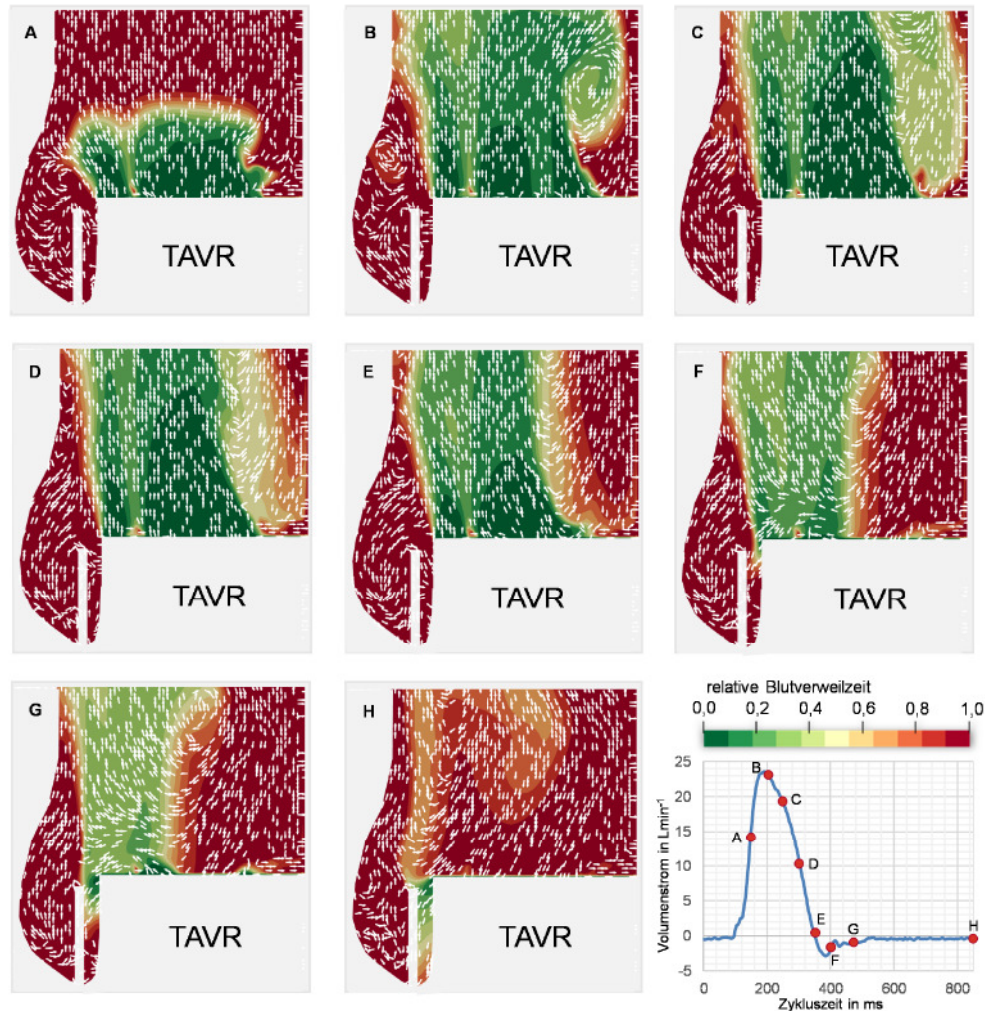


Abb. 37: Ausgewählte Ergebnisse des simulierten Skalartransports basierend auf den experimentell ermittelten PIV-Geschwindigkeitsfeldern zur Quantifizierung der Blutverweilzeit in der Fluidumgebung, die zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR verwendet wurde.

Zusammenfassend bietet der Euler-Ansatz mit den zwei verwendeten Kenngrößen eine Möglichkeit das thrombogene Potential von TAVR anhand experimentell ermittelter Geschwindigkeitsfelder zu bewerten. Dabei geht der Informationsgehalt der Ergebnisse über die reine Analyse des Geschwindigkeitsfeldes und direkt aus dem Geschwindigkeitsfeld ableitbarer Metriken hinaus. Insbesondere für vergleichende Analysen können Scherwirkungen und Bereiche mit erhöhter Blutverweilzeit quantitativ berechnet sowie qualitativ die Lokalisierung prothrombotischer Bereiche identifiziert werden.

Am Beispiel der rotatorischen Ausrichtung der TAVR in Relation zu den nativen Kommissuren in der Aortenwurzel wurde eine vergleichende Analyse von Borowski et al. (2023) veröffentlicht [253]. Limitationen des Modells bestehen in dem Informationsgehalt der für das thrombogene Potential relevanten Bereichen. Aufgrund von Hinterschneidungen und der zeitabhängigen Ausdehnung des Neo-Sinus, kann dort nicht das vollständige Geschwindigkeitsfeld abgebildet werden. Die Beschränkung der Fluidumgebung auf den Bereich in dem zu jedem gemessenen Zeitpunkt Geschwindigkeiten detektiert werden konnte, erlaubt nur die Berechnung der Kenngrößen in einem kleinen Bereichs des Neo-Sinus. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Geschwindigkeitsfelder auf zwei Geschwindigkeitskomponenten beschränkt, weshalb im folgenden die Ergebnisse des modifizierten PIV-Aufbau (2D3C) vorgestellt werden.

5.6 Ergebnisse der Analyse mit dem modifizierten PIV-Aufbau zur Detektion der Geschwindigkeiten in den für Thrombose relevanten Bereichen eines TAVR

Aufgrund des deutlich erhöhten Messaufwands wurde das Geschwindigkeitsfeld mit dem 2D3C PIV-Aufbau nur zu den, in Kap. 5.2 identifizierten Zeitpunkten im Herzzyklus gemessen. Die resultierenden Strömungsfelder der elf Messebenen ($-6 \text{ mm} \leq z \leq 6 \text{ mm}$) sind in Abb. 38 (A) exemplarisch zum Zeitpunkt t_3 (max. Volumenstrom) dargestellt.

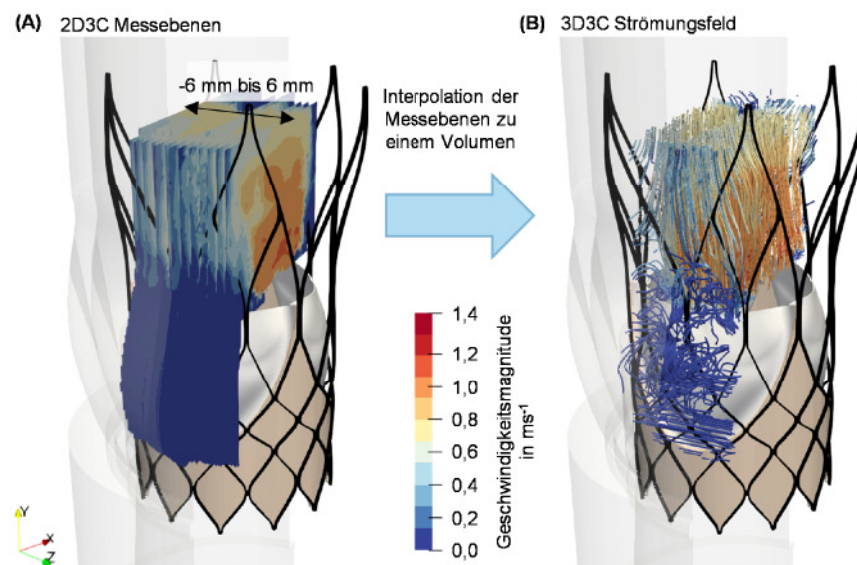


Abb. 38: Farbskalierte Darstellung der Geschwindigkeitsmagnitude (A) für die elf Ebenen, die mit dem 2D3C PIV-Ansatz vermessen wurden, sowie (B) die mittels Interpolation zwischen den Messebenen berechneten Stromlinien in dem Messvolumen.

Mittels kubischer Interpolation wurde aus den dreidimensionalen Strömungsinformationen der Messebenen ein Strömungsvolumen berechnet, aus dem dreidimensionale Stromlinien zu den charakteristischen Zeitpunkten abgeleitet wurden, vgl. Abb. 38 (B).

Anhand der Verteilung der Messebenen konnte nahezu die vollständige Strömung im Sinus während der verschiedenen Zeitpunkte erfasst werden. Die mit dem 2D3C PIV-Aufbau ermittelten Strömungsfelder zu den charakteristischen Zeitpunkten im kardiologischen Zyklus sind in Abb. 39 dargestellt.

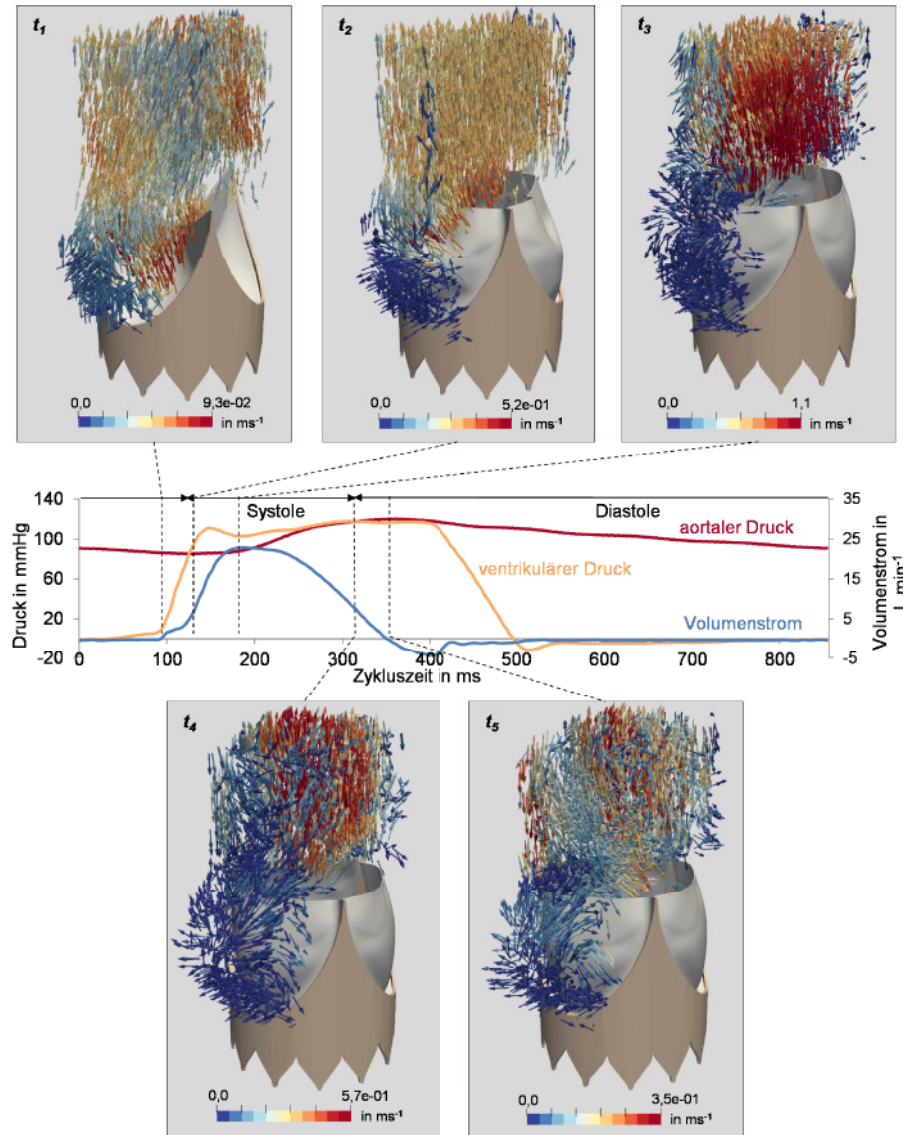


Abb. 39: Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den 2D3C PIV-Aufnahmen in elf Ebenen ($-6 \text{ mm} \leq z \leq 6 \text{ mm}$) dargestellt durch die der Geschwindigkeitsmagnitude entsprechenden farbskalierten Geschwindigkeitsvektoren zu den fünf charakteristischen Zeitpunkten innerhalb des kardiologischen Zyklus.

Die dreidimensionalen Geschwindigkeitsvektoren sind entsprechend der lokal vorliegenden Geschwindigkeitsmagnitude farbskaliert abgebildet. Die maximal auftretenden Geschwindigkeitsmagnituden sind während der systolischen Auswurfphase deutlich höher gegenüber der diastolischen Phase, in der der TAVR geschlossen ist. Im Vergleich zu den 2D2C PIV-Messungen mit orthogonal ausgerichteter Kamera, wurde mit dem 2D3C Ansatz bei geschlossenem TAVR auch die Strömung im Neo-Sinus detektiert, vgl. Ab. 39. Insbesondere

die Ergebnisse des Zeitpunktes t_1 und t_2 zeigen die Beschleunigung des Fluides im Neo-Sinus bei der Öffnung der Klappentaschen des TAVR.

Aufgrund des erhöhten Messaufwandes durch die Strömungsdetektion von elf Messebenen mit je drei Zeitintervallen zwischen den Laserpulsen zu einem Zeitpunkt im Herzzyklus, erwies sich dieser Ansatz zur Messung des transienten Geschwindigkeitsfeldes als nicht praktikabel bei der entwicklungsbegleitenden Analyse des thrombogenen Potentials von TAVR. Die Ergebnisse aus den fünf charakteristischen Zeitpunkten weisen jedoch darauf hin, dass, insbesondere im nativen Sinus und Neo-Sinus, eine dreidimensionale Strömungstopologie während des Herzzyklus vorliegt. Die Berücksichtigung der drei Strömungskomponenten zur Quantifizierung des thrombogenen Potentials von TAVR wird aus diesem Grund als notwendig eingeschätzt. Die Untersuchung der Geschwindigkeitswerte in die drei Raumrichtungen im Sinus zu den gemessenen Zeitpunkten bestätigte diese Annahme. Der Vergleich der Komponenten untereinander wurde durchgeführt, in dem für verschiedene Geschwindigkeitsintervalle zwischen $0,0 \text{ m s}^{-1}$ und $0,1 \text{ m s}^{-1}$ das Fluidvolumen der drei Geschwindigkeitskomponenten in der Sinusregion bestimmt wurde. Das Volumen der Fluidregion mit Geschwindigkeiten innerhalb eines entsprechenden Geschwindigkeitsintervalls wurde auf das Gesamtvolumen im Neo-Sinus normiert, siehe Abb. 40.

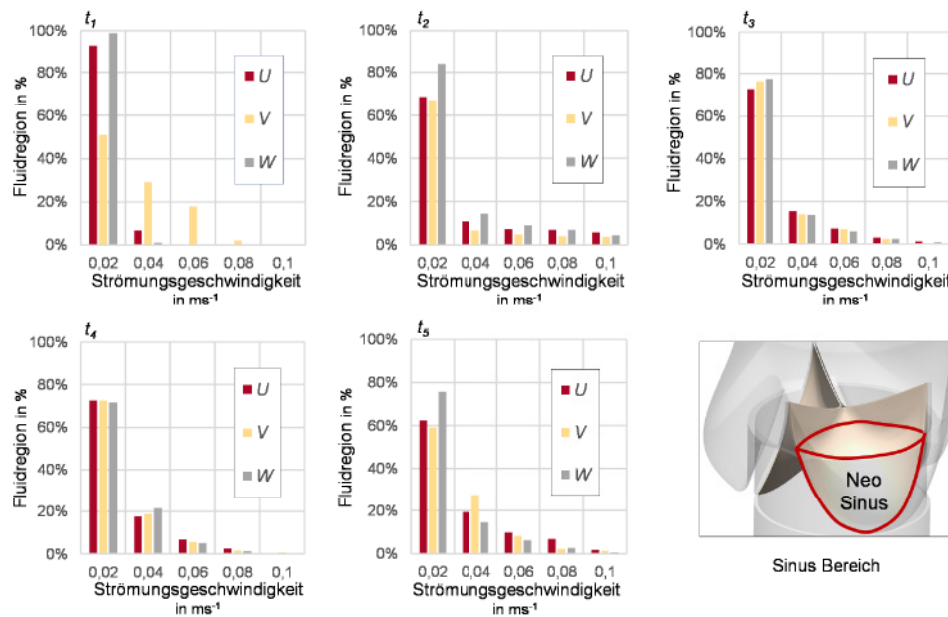


Abb. 40: Vergleich der auftretenden Geschwindigkeitskomponenten (U, V, W) anhand der Strömungsvolumina, in denen die Geschwindigkeitskomponenten die gleichen Geschwindigkeiten in einem definierten Geschwindigkeitsintervall aufweisen.

Aus dem Diagrammen wird ersichtlich, dass vorrangig sehr geringe Geschwindigkeitswerte ($UVW \leq 0,02 \text{ m s}^{-1}$) in der Sinusregion vorliegen. Zu den gemessenen Zeitpunkten t_2 bis t_5 sind die Fluidregionen in den einzelnen Geschwindigkeitsintervallen für die drei Raumrichtungen annähernd gleich groß. Zum Zeitpunkt t_1 sind für die Geschwindigkeitskomponente in Hauptströmungsrichtung (V) größere Regionen in höheren Geschwindigkeitsklassen zu

verzeichnen, was auf den Öffnungsvorgang der TAVR-Klappentaschen zurückzuführen ist. Insgesamt kann aber von einer dreidimensionalen Strömungstopologie im Neo-Sinus ausgegangen werden.

5.7 Fazit zur entwickelten experimentellen Methode zur Bestimmung des Geschwindigkeitsfeldes von TAVR um das thrombogene Potential zu bewerten

Mit dem in der vorliegenden Arbeit vorgestellten 2D2C PIV-Ansatz konnte das zeitabhängige Geschwindigkeitsfeld eines TAVR für den vollständigen Herzzyklus phasengemittelt erfasst werden. Die dafür notwendigen anwendungsspezifischen Eigenschaften des Prüfaufbaus sind vergleichbar mit bereits veröffentlichten Ansätzen zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten von TAVR [136, 137, 145]. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellte Methode zur Berechnung thrombosebewertender Kennwerte wurde bislang noch nicht verwendet. Der kontinuumsbasierte Ansatz zur Berechnung der Thrombosekennwerte mit den experimentell ermittelten Strömungsgeschwindigkeiten stellt somit einen Neuheitswert der Methode dar. Die bislang publizierten Ansätze zur Quantifizierung des thrombogenen Potentials von TAVR basieren auf der Lagrange-Methode. Sowohl Hatoum et al. (2018, 2019, 2020) als auch Ncho et al. (2020) quantifizieren das thrombogene Potential von TAVR anhand von virtuellen Partikeln, die von einem zweidimensionalen Strömungsfeld beeinflusst werden [25, 191, 208, 240]. Die Ergebnisse der Thrombosekennwerte sind allerdings abhängig von der Anzahl und lokalen Verteilung der virtuellen Partikel. Der verwendete kontinuumsbasierte Euler-Ansatz ermöglicht hingegen eine globale und lokale Bewertung der Thrombosekennwerte, die räumlich nur durch die Auflösung der PIV-Messungen begrenzt ist. In Borowski et al. (2022) ist ein Vergleich der bislang verwendeten Lagrange-Methode und der in der vorliegenden Arbeit erarbeiteten Methode detaillierter ausgeführt [212].

Die orthogonale Ausrichtung zwischen Laserebene und Kamera des PIV-Aufbaus führte jedoch zu einer optischen Einschränkung bei der Geschwindigkeitsmessung im Neo-Sinus. Die bislang veröffentlichten PIV-Aufbauten zur Bewertung des thrombogenen Potential wurden ebenfalls mit dem im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten 2D2C PIV-Aufbau durchgeführt [25, 136, 137, 145, 191, 208, 240]. Um diese Limitation zu überwinden und das vollständige Geschwindigkeitsfeld im Neo-Sinus, dem thromboserelevanten Bereich, zu detektieren, wurde der PIV-Aufbau modifiziert und eine Prüfkammer entwickelt, die den optischen Zugang mehrerer Kameras zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Neo-Sinus ermöglicht. Mit dem modifizierten Aufbau konnten die Strömungsgeschwindigkeiten in dem bislang optisch verdeckten Bereich des Neo-Sinus gemessen werden.

Ein weiterer Aspekt der erarbeiteten Thrombosebewertung war die Limitation der bislang verwendeten Geschwindigkeitsdaten auf zweidimensionale Geschwindigkeitsfelder. Mit dem

modifizierten PIV-Messaufbau konnte eine weitere Kamera zur Detektion der Geschwindigkeiten verwendet und somit ein stereo PIV-Aufbau realisiert werden. Die Ergebnisse der Geschwindigkeitsmessungen in drei Raumrichtungen bestätigten die Annahme einer dreidimensionalen vorliegenden Strömungstopologie. Aus diesem Grund wurde eine weitere Messkampagne durchgeführt, in der die Strömungsgeschwindigkeiten in mehreren Ebenen in der Aortenwurzel gemessen wurden. Die Ergebnisse der Messungen zeigten, dass die dreidimensionale Strömungstopologie in der Aortenwurzel in den Berechnungen der Thrombosekennwerte berücksichtigt werden sollten. Der zeitliche Messaufwand wurde jedoch durch die Messmodifikationen erheblich erhöht, weshalb eine entwicklungsbegleitende Anwendung der Methode, in der verschiedene TAVR-Designs untersucht werden würden, erscheint deshalb als nicht praktikabel. Die Anwendung der Methode innerhalb des TAVR-Zertifizierungsprozesses, um die Sicherheit eines im Entwicklungsprozess bereits verifizierten TAVR-Prototypens hinsichtlich des Thromboserisikos zu belegen, wird allerdings empfohlen.

Um eine Bewertung verschiedener Prüfparameter und Designaspekte von TAVR hinsichtlich des thrombogenen Potentials mit einem dreidimensionalen Strömungsfeld zu untersuchen, werden im Folgenden numerische Simulationen zur Berechnung des Strömungsfeldes verwendet. Trotzdem sollte eine Progression der vorgestellten experimentellen Methode fokussiert werden, um numerisch notwendige Simplifikationen zu überwinden. Die Verwendung eines tomographischen PIV-Aufbaus könnte beispielsweise den erheblichen Messaufwand des 2D3C PIV-Aufbaus reduzieren. Die Analyse und Rekonstruktion eines volumetrischen Messbereichs führt jedoch zu weiteren Anforderungen für die Aufnahmen und das Post-Processing. Trotzdem sollte, insbesondere vor dem Hintergrund der Produktzulassung, die Verwendung eines volumetrischen Messverfahren zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR angestrebt werden.

6 Entwicklung einer Methode zur numerischen Simulation des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR

Die Anwendung numerischer Simulationemodelle stellt eine kostengünstige und effektive Variante zur detaillierten Berechnung von Strömungseigenschaften dar, insbesondere für Anwendungen, die *in vitro* oder *in vivo* nur mit hohem Aufwand oder nicht messbar sind. Die Modellbildung von Komponenten im Herz-Kreislauf-System ist aufgrund von komplexen Geometrien, anisotropen Materialeigenschaften, turbulenten Übergangseffekten und großen Verformungen eine anspruchsvolle Herausforderung. Entsprechend dem Anwendungskontext müssen Vereinfachungen und Annahmen definiert werden, mit denen die notwendigen medizinischen Eigenschaften abgebildet werden, das Modell sich jedoch auf die Ermittlung der notwendigen Informationen beschränkt. Dabei sind weitere Herausforderungen zu berücksichtigen, wie beispielsweise das Erreichen einer akzeptablen Berechnungszeit, die Vermeidung von numerischen Instabilitäten und die sorgfältige Verwendung nicht-linearer Modelleigenschaften.

In dem Anwendungsfall der Durchströmung eines TAVR müssen die strömungsbeeinflussenden Eigenschaften des TAVR definiert werden. Ein allgemeingültiger Ansatz zur strömungsmechanischen Bewertung von TAVR wurde bislang von regulatorischer Seite aus nicht veröffentlicht. Im Jahr 2018 wurde allerdings von einer ISO-Arbeitsgruppe ein Positionspapier publiziert, in dem Hinweise und Strategien zu numerischen Strömungssimulationen im TAVR Anwendungsfeld definiert wurden [22].

Die Strömungseigenschaften im Umfeld eines TAVR sind maßgeblich durch die bidirektionale Interaktion zwischen der Blutströmung und der Bewegung der Klappentaschen beeinflusst. Aufgrund dessen ist es notwendig, eine Kopplung zwischen dem Fluidbereich und dem Strukturbereich innerhalb der Simulation vorzunehmen. In den folgenden Kapiteln wird eine Methode zur numerischen Simulation der Durchströmung von TAVR vorgestellt. Dazu wird in Kap. 6.1 auf die regulatorischen Anforderungen zum Aufbau eines numerischen Simulationsmodells eingegangen, in Kap. 6.2 bereits veröffentlichte numerische Modelle zur strömungsmechanischen Analyse von TAVR vorgestellt, sowie in Kap. 6.3 ein Überblick über die grundlegenden Gleichungen und Methoden zur Simulation einer Fluid-Struktur-Kopplung gegeben. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte numerische Modell wird in Kap. 6.4 bis 6.8 hinsichtlich geometrischer Annahmen, Diskretisierungen, Materialeigenschaften, Randbedingungen und Lösungsalgorithmen vorgestellt. Anschließend wird in Kap. 6.9 die Validierung des numerischen Modells mit den in Kap. 5.6 experimentell ermittelten Daten präsentiert.

6.1 Regulatorische Anforderungen an numerische Simulationen zur Ermittlung des thrombogenen Potentials von TAVR

Analog zu den in Kap. 5.1 zusammengefassten normativen Anforderungen zur experimentellen Ermittlung des Geschwindigkeitsfeldes von TAVR sind in der ISO 5840:1 (Anhang H) auch Anforderungen und Empfehlungen zur rechnerischen Simulation von TAVR formuliert. Diese beziehen sich auf die Erstellung eines Berechnungsmodells, die Verifizierung und Validierung sowie die Datenauswertung. Zudem ist ebenfalls eine Literaturquelle gegeben, die auf ein Positionspapier der ISO-Arbeitsgruppe verweist [22]. In dem Positionspapier ist eine detaillierte Aufschlüsselung relevanter Aspekte bei dem Aufbau eines Berechnungsmodells gegeben sowie konkrete Empfehlungen im Bezug auf die numerische Simulation von TAVR.

Nachfolgend sind die formulierten Anforderungen in der ISO 5840:1 (Anhang H) im Bezug auf numerische Simulationen von Herzklappenprothesen in Stichpunkten zusammengefasst:

- Verwendung geeigneter numerischer Lösungsalgorithmen, die den physikalischen Sachverhalt angemessen und mit ausreichender Genauigkeit abbilden
- Verifizierung des Codes und Abschätzung von Diskretisierungsfehlern
- Verwendung relevanter Abmessungen des Implantationsortes mit Begründung getroffener Vereinfachungen
- Berücksichtigung relevanter Aspekte des Implantationsszenarios
- Auswahl geeigneter Fluid- und Materialeigenschaften, insbesondere in Bezug auf die biologischen Eigenschaften, Temperatur, Viskosität und spezifisches Gewicht
- Anwendung (patho-)physiologischer Randbedingungen
- Verwendung angemessener Konvergenzkriterien für Erhaltungsgleichungen und die Fluid-Struktur-Kopplung sowie Kontrolle der physikalischen Konvergenz an spezifischen Punkten
- Durchführung einer umfassenden Validierung anhand von Experimenten
- Abschätzung der Blutschädigung, Schergeschwindigkeiten, Thrombozytenaktivierung, WSS und Abschätzung des Washout mit den Simulationsergebnissen

Ein zentraler Aspekt der normativen Anforderungen ist eine fundierte Validierung der Ergebnisse. Dazu ist ein hoher Grad an Übereinstimmung zwischen dem experimentellen Aufbau und dem numerischen Modell gefordert. Außerdem sind Empfehlungen für die hydrodynamischen Parameter formuliert, die bei der Validierung des Simulationsmodells mit experimentell ermittelten Daten verwendet werden sollen. Um eine geeignete Vergleichbarkeit zu realisieren wird außerdem vorgeschlagen die Randbedingungen der numerischen Simulation (Druck- oder Volumenstromrandbedingung) aus dem experimentellen Aufbau zu verwenden.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode zur numerischen Simulation zur Ermittlung des Geschwindigkeitsfeldes von TAVR berücksichtigt die in der ISO 5840:1 (Anhang H) formulierten Anforderungen sowie die Empfehlungen aus der Publikation der ISO-Arbeitsgruppe von Wei et al. (2018) [22].

6.2 Überblick numerischer Modelle zur strömungsmechanischen Analyse von TAVR

Numerische Modelle zur Analyse hämodynamischer Eigenschaften von nativen Aortenklappen oder Aortenklappenprothesen werden seit über 20 Jahren veröffentlicht [254]. Die Mehrheit der in diesen Überblick mit einbezogenen numerischen Modelle wurde allerdings nach 2010 publiziert. Wie in einer Übersichtsstudie von Luraghi et al. (2021) dokumentiert, wurden allein zwischen 2018 und 2020 ca. 30 Publikationen zu numerischen Modellen von TAVR veröffentlicht [16]. Die Komplexität der numerischen Modelle stieg in den letzten Jahren aufgrund des technischen Fortschritts stetig an. Das Spektrum klinischer Anwendungen, die mit der Analyse numerischer Modelle adressiert werden, ist ebenfalls in den letzten Jahren erweitert worden. Wurden zunächst vorrangig Machbarkeitsstudien veröffentlicht [219, 254–258], die die komplexe Interaktion zwischen den flexiblen Klappenbestandteilen und der Blutströmung abbildeten, gelangen immer mehr klinische Komplikationen der TAVR in den Fokus der Forschung. Adressiert werden dabei das Auftreten paravalvulärer Leckage [204, 220, 259], verschiedene Implantationsszenarien [20, 21, 230], der Einfluss der Koronarabgänge [260–262] oder das Auftreten von Klappenthrombosen [18, 21, 163, 186, 263]. Vor dem Hintergrund der klinischen Anwendung wurden unterschiedliche Ansätze für die Lösungsalgorithmen, Geometrie des Modells, Diskretisierungsmethoden, Materialeigenschaften und Randbedingungen verwendet. In Tab. 12 wurde eine Übersicht über die bereits publizierten Simulationsansätze mit entsprechenden Literaturangaben angefertigt. Für die grundlegenden Modelleigenschaften

- | | |
|----------------------|----------------------------|
| • Lösungsalgorithmus | • Materialverhalten Gewebe |
| • Modellgeometrie | • Fluideigenschaften |
| • Netzadaption | • Randbedingungen |

wurden innerhalb der Literaturrecherche Kategorien bzw. Simulationsansätze definiert und die veröffentlichten Analysen eingeordnet. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Simulationsansätze der verschiedenen Modelleigenschaften sind in Kap. 6.4 bis Kap. 6.8 erläutert.

Tab. 12: Übersicht über gewählte Ansätze hinsichtlich des Lösungsalgorithmus, Geometrie, Netzadaption, Materialverhalten und Randbedingungen numerischer FSI Simulationen von TAVR.

| Modelleigenschaften | Simulationsansätze | | |
|---------------------------------|--|--|--|
| <i>Lösungsalgorithmus</i> | Kontinuumsbasierter Solver [18, 21, 23, 204, 219, 220, 226, 229–231, 254–256, 258, 261, 262, 264–269] | Smoothed Particle Hydrodynamics [270–273] | |
| <i>Geometrie</i> | generisches Modell [18, 219, 254–256, 258, 261, 262, 269, 274] | patientenspezifisches Modell [21, 23, 204, 220, 226, 229–231, 259, 264–268] | |
| <i>Netzadaption</i> | netzkonform [21, 196, 223, 254, 260, 262, 275–281] | nicht netzkonform [18, 19, 206, 282, 283] | |
| <i>Materialverhalten Gewebe</i> | linear elastisch [219, 230, 231, 256, 257, 260–263] | isotrop hyperelastisch [206, 220, 226, 258, 270, 284, 285] | anisotrop hyperelastisch [20, 255, 259, 274] |
| <i>Fluideigenschaften</i> | newtonschen [20, 21, 204, 206, 219, 220, 226, 230, 231, 255, 256, 258–263, 277, 285] | | nicht-newtonschen [163, 284] |
| <i>Randbedingung</i> | generische RB [18, 206, 219, 230, 254, 255, 257, 261, 270] | <i>in vitro</i> RB [20, 21, 163, 234, 256, 262, 263, 269, 274, 277, 282] | klinische RB [186, 204, 220, 226, 231, 258–260, 284, 285] |

6.3 Zu lösende Gleichungen der numerischen Fluid-Struktur-Interaktion Simulation von TAVR

Um das Geschwindigkeitsfeld im Umfeld eines TAVR zu berechnen, müssen die physikalischen Grundgleichungen zur Beschreibung der strömungs- und strukturmechanischen Eigenschaften berechnet werden. Aufgrund der Interaktion zwischen der Blutströmung und den TAVR-Komponenten, muss in den aufgestellten Gleichungen eine Kopplung zwischen der Struktur- und Fluidumgebung berücksichtigt werden. Zunächst ist dafür die Art der Kopplung zwischen der Struktur- und Fluidumgebung zu charakterisieren. Die Interaktion zwischen den artifiziellen Klappentaschen des TAVR und der Blutströmung innerhalb eines Herzzyklus ist ein hochgradig instationärer Prozess, in dem sich die Blutströmung in der

Aortenwurzel sowie die Verformung der artifiziellen Klappentaschen gegenseitig beeinflussen. Die Strömungscharakteristik ist wesentlich von der Verformung der artifiziellen Klappentaschen und somit einer zeitlichen geometrischen Änderung der Fluidumgebung abhängig. Die Verformung hingegen entsteht aufgrund der strömungsinduzierten Krafteinwirkung auf die Oberfläche der Klappentaschen. Aus diesem Grund wurde eine pseudostatische oder unidirektionale Kopplung der Fluid- und Strukturumgebung ausgeschlossen. Die bidirektionale Kopplung berücksichtigt die zweiseitige Interaktion, stellt damit aber auch die anspruchsvollste Art der FSI-Simulationen dar. Um ein möglichst detailliertes Strömungsfeld um Umfeld eines TAVR zu berechnen und den Einfluss von TAVR-Designaspekten auf das thrombogene Potential von TAVR zu untersuchen, wurde die Verwendung einer bidirektionalen Kopplung allerdings als notwendig angesehen.

Entsprechend der Komplexität des physikalischen Sachverhaltes werden für FSI-Simulationen entweder monolithische oder partitionierte Berechnungsansätze formuliert. Kann der physikalische Sachverhalt mit einem nichtlinearen algebraischen Gleichungssystem gelöst werden, das beide Integrationsgebiete impliziert, wird häufig ein monolithischer Ansatz formuliert, vgl. Abb. 41 (A).

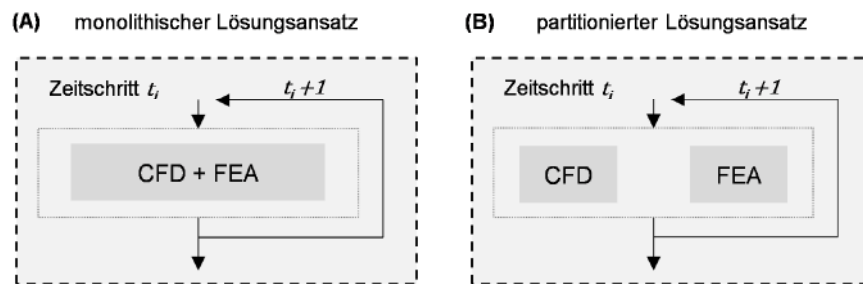


Abb. 41: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Lösungsansätze zur Berechnung einer Fluid-Struktur-Interaktion mit einem (A) monolithischen Ansatz und einem (B) partitionierten Ansatz.

Beide Teilbereiche werden bei dem monolithischen Ansatz mit dem gleichen numerischen Gleichungssystem gelöst. Mit einem partitionierten Ansatz, der im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, werden die Erhaltungsgleichungen der Integrationsgebiete separat mit unabhängigen spezialisierten Lösungsalgorithmen berechnet, vgl. Abb. 41 (B). Dieses Verfahren benötigt weniger Speicherplatz gegenüber dem monolithischen Verfahren und ermöglicht die Verwendung anwendungsspezifischer Lösungsalgorithmen [22]. Die Kopplung der Teilbereiche erfordert bei der partitionierten Methode die Definition einer Interaktionsfläche Γ . Zur Anwendung eines partitionierten FSI-Ansatzes, wurden die klassischen Lösungsalgorithmen zur Berechnung der Erhaltungsgleichungen in der Strömungs- und Strukturmechanik verwendet. Andere Lösungsalgorithmen, wie die Smoothed Particle Hydrodynamics (SPH) Methode wurden auch im Kontext der TAVR Durchströmung angewendet [271, 272]. Die Methode bietet die Möglichkeit einer erheblich reduzierten Berechnungszeit, wurde aber als nicht ausreichend genau hinsichtlich der zu berechnenden Strömung bewertet.

Zur Formulierung der strömungsmechanischen Erhaltungsgleichungen wurde das Blut als homogenes, isothermes und inkompressibles Fluid angenommen. Die Massen- und Impulserhaltung können aus dem Reynoldsschen-Transporttheorem abgeleitet werden. Für das Reynoldssche Transporttheorem wird ein Kontrollvolumen betrachtet dessen extensive Zustandgröße Φ mit dem Term

$$\Phi = \int_V \rho \phi dV \quad (6.1)$$

unter Berücksichtigung der Dichte ρ und einer intensiven Zustandsgröße ϕ definiert werden. Wird die zeitliche Änderung der extensiven Zustandsgröße betrachtet, kann die linke Seite der Erhaltungsgleichung aufgestellt werden:

$$\frac{d}{dt} \int_V \rho \phi dV = \frac{\partial}{\partial t} \int_V \rho \phi dV + \int_A \rho \phi (\vec{u} - \vec{u}_a) \cdot \vec{n} dA \quad (6.2)$$

Die Fläche A ist die Oberfläche des Volumens V , \vec{n} ist der Vektor normal zur Oberfläche und \vec{u}_a die Geschwindigkeit mit der sich die Oberfläche bewegt. Der Fluidgeschwindigkeitsvektor wird über \vec{u} definiert. Unter Annahme eines unveränderlichen Kontrollvolumens entspricht die Oberflächengeschwindigkeit \vec{u}_s dem Wert null. Das Reynoldssche Transporttheorem besagt demzufolge, dass die Änderung der Menge einer extensiven Zustandsgröße im Kontrollvolumen und die Änderung dieser Eigenschaft im Kontrollvolumen mit dem Nettofluss des Fluids durch die Kontrollvolumenoberflächen gleichzusetzen ist.

Wird für die Zustandsgröße »1« eingesetzt, kann unter Anwendung des Gaußschen Integralsatzes die Massenerhaltung abgeleitet werden:

$$\int_V \rho \cdot \frac{\partial}{\partial t} dV + \int_V \rho \nabla \cdot \vec{u} dV = 0. \quad (6.3)$$

Wird die Zustandsgröße des Transporttheorems mit der Geschwindigkeit gleichgesetzt, kann daraus die Integralform der Impulserhaltung abgeleitet werden:

$$\int_V \rho \cdot \frac{\partial}{\partial t} \vec{u} dV + \int_V \rho \nabla \cdot (\vec{u} \vec{u}) dV = \int_V \nabla \cdot \underline{\sigma} dV + \int_V \rho \vec{b} dV. \quad (6.4)$$

Die rechte Seite der Gleichung wird dementsprechend durch den Spannungstensor $\underline{\sigma}$ und einen Volumenkraftvektor \vec{b} definiert. Der Spannungstensor setzt sich aus einem Druckterm p und den viskosen Anteil des Spannungstensors τ zusammen. Damit ergibt sich für die Impulserhaltung in kartesischen Koordinaten die Form:

$$\rho \cdot \frac{\partial u_i}{\partial t} + \rho \cdot \frac{\partial u_i u_j}{\partial x_j} = \frac{\partial \tau_{ij}}{\partial x_j} - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \rho \cdot b_i. \quad (6.5)$$

Für den Druckterm ist eine weitere unabhängige Gleichung notwendig, um alle Zustandsgrößen berechnen zu können. Dafür wird durch die Kombination von Impuls- und Massenerhaltung die Poisson-Gleichung verwendet.

Zur strömungsmechanischen Modellierung der Durchströmung einer Aortenklappe wird in einigen Publikationen laminare Strömung angenommen [22, 226]. Zur Berechnung der Durchströmung einer erkrankten oder prothetischen Aortenklappe ist nach Wei et al. (2018) aber davon auszugehen, dass während eines Herzzyklus ein Umschlag von laminarer zu turbulenter Strömung stattfindet [22]. Die auftretenden Turbulenzen können durch direkte numerische Simulation (DNS), Large-Eddy-Simulation (LES) oder Reynoldsgemittelten Navier-Stokes-Gleichungen (Reynolds Averaged Navier-Stokes (RANS)) berechnet werden. Eine DNS ermöglicht detaillierte Berechnung der räumlichen und zeitlichen Turbulenzskalen, erfordert jedoch auch einen hohen Rechenaufwand. Um die Berechnungszeit in einem akzeptablen Rahmen zu halten, wurden die turbulenten Effekte mittels RANS berechnet. In einem RANS-Modell werden die kartesischen Geschwindigkeitskomponenten in einen mittleren Wert \bar{u} und eine Schwankungsgröße u' zerlegt. Die Gleichung 6.5 wird dementsprechend modifiziert:

$$\rho \cdot \frac{\partial \bar{u}_i}{\partial t} + \rho \cdot \frac{\partial}{\partial x_j} (\bar{u}_i \bar{u}_j + \overline{u'_i u'_j}) = -\frac{\partial \bar{p}}{\partial x_i} + \frac{\partial \bar{\tau}_{ij}}{\partial x_j} + \rho \cdot b_i \quad \text{mit} \quad \bar{\tau}_{ij} = \eta \left(\frac{\partial \bar{u}_i}{\partial x_j} + \frac{\partial \bar{u}_j}{\partial x_i} \right) \quad (6.6)$$

In den RANS-Gleichungen ergeben die Reynoldsspannungsterme zusätzliche Unbekannte $\overline{u'_i u'_j}$ und erzeugen mehr Unbekannte als Gleichungen, wodurch das Problem unbestimmt wird. Die Lösung des Schließungsproblems erfordert Approximationen, die durch Vorgabe des Reynolds-Spannungstensors und turbulenter Skalarflüsse als Funktion empirischer Parameter realisiert werden. Diese Approximationen werden auch als Turbulenzmodelle bezeichnet. Das ausgewählte Turbulenzmodell ist in Kap. 6.7 beschrieben.

Zur Berechnung struktureller Analysen werden Grundgleichungen aufgestellt, um eine mathematische Beziehung zwischen den einwirkenden Kräften \vec{F} und den daraus resultierenden Verformungen \vec{d} , Spannungen $\vec{\sigma}$ und Dehnungen $\vec{\epsilon}$ zu bestimmen. Der Zusammenhang zwischen den einwirkenden Kräften und den resultierenden Verformungen kann anhand der allgemeinen Bewegungsgleichung beschrieben werden:

$$\underline{M} \cdot \ddot{\vec{d}}(t) + \underline{D} \cdot \dot{\vec{d}}(t) + \underline{K} \cdot \vec{d}(t) = \vec{F}(t) \quad (6.7)$$

Die aus den einwirkenden Kräften resultierenden Verformungen sind dementsprechend beeinflusst von der Massenmatrix \underline{M} , der Dämpfungsmatrix \underline{D} und der Steifigkeitsmatrix \underline{K} . Der mathematische Zusammenhang zwischen dem Verformungsvektor \vec{d} und dem Dehnungsvektor $\vec{\epsilon}$ wird über die kinematische Verträglichkeitsbedingung definiert

$$\vec{\epsilon} = \underline{C} \cdot \vec{d} \quad (6.8)$$

wobei \underline{C} für die Differentialoperatormatrix steht. Der Zusammenhang zwischen den auftretenden Spannungen $\vec{\sigma}$ und den Dehnungen $\vec{\epsilon}$ wird über das vorliegende Materialgesetz

gegeben. Im Fall eines linear elastischen, isotropen Materialverhalten wird der Zusammenhang über das Hookesche Gesetz bestimmt:

$$\vec{\epsilon} = \underline{L}^{-1} \cdot \vec{\sigma}. \quad (6.9)$$

Die Elastizitätsmatrix \underline{L} wird dementsprechend unter den vorgenommenen Annahmen durch das Elastizitätsmodul (Young's Modulus) E und die Querkontraktionszahl (Poisson-Zahl) ν charakterisiert. Die Beschreibung des verwendeten Materialgesetzes erfolgt in Kap. 6.6.

Um eine Kopplung der strömungsmechanischen und strukturmechanischen Feldgrößen vorzunehmen, wurden an der Interaktionsfläche Γ Transfergrößen definiert, die eine Kopplung der separaten Teilbereiche ermöglichen. Im Fall der FSI-Simulation zwischen der Blutströmung und dem TAVR, wurden die strömungsinduzierten Kräfte \vec{F}_{fluid} auf die Interaktionsfläche und die Verformungen der artifiziellen Klappentaschen \vec{d} als Transfergrößen definiert. Eine Übertragung der Transfergrößen an der Interaktionsfläche Γ kann durch einen impliziten oder expliziten Kopplungsalgorithmus vorgenommen werden. Der schematische Ablauf des expliziten Kopplungsalgorithmus ist in Abb. 42 (A) dargestellt.

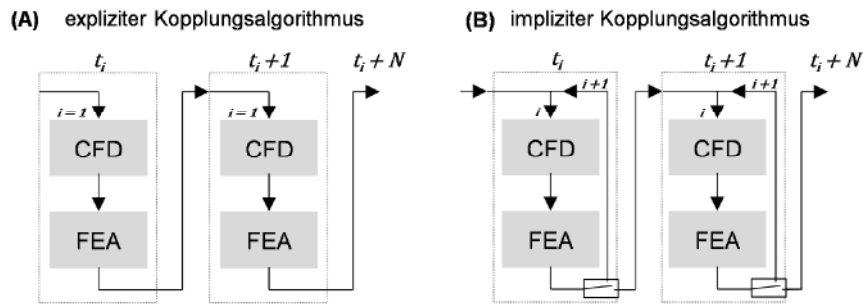


Abb. 42: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Kopplungsalgorithmen zur Berechnung einer Fluid-Struktur-Interaktion mit einem (A) expliziten Kopplungsalgorithmus und einem (B) impliziten Kopplungsalgorithmus.

Für jeden Zeitschritt t_i werden mit einer expliziten Kopplung die spezialisierten Lösungsalgorithmen für die Integrationsgebiete gestaffelt nacheinander durchgeführt und anschließend der nachfolgende Zeitschritt $t_i + 1$ berechnet. Ein impliziter Kopplungsalgorithmus erfordert Kopplungsiterationen i , innerhalb derer die Lösungsalgorithmen ausgeführt und Transfergrößen mehrfach übergeben werden, vgl. Abb. 42 (B). Die Kopplungsiterationen werden für jeden Zeitschritt t_i ausgeführt, bis die Transfergrößen ein Konvergenzkriterium erfüllen. Um Instabilitäten bei der Simulation zu vermeiden, wurde das implizite Kopplungsverfahren angewendet. Aufgrund der zeitweise großen Verformungen während des Öffnungs- und Schließvorgangs der TAVR ist aber ein entsprechend kleiner Zeitschritt zu wählen.

Der Ablauf der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten partitionierten, impliziten FSI-Simulation wird in drei Ebenen unterteilt, die in Abb. 43 dargestellt sind. Der instationäre Vorgang wird zeitlich diskretisiert in eine endliche Anzahl N zu berechnender Zeitschritte t_0 bis t_N , für die eine konvergierende Lösung des globalen Systems berechnet wird. Innerhalb eines

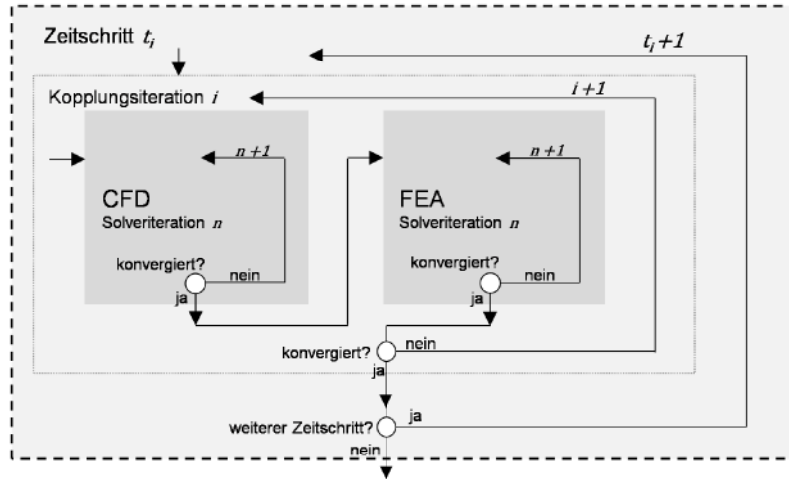


Abb. 43: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Iterationsebenen einer impliziten, partitionierten FSI. Die Ebenen gliedern sich in die globale Ebene, in der die definierten Zeitschritte t_i berechnet werden, die Kopplungsebene, in der die Kopplungsiterationen i durchgeführt werden, bis die Transfergrößen, die zwischen den spezialisierten Lösungsalgorithmen ausgetauscht werden, konvergieren. Die kleinste Ebene stellen bei beiden spezialisierten Lösungsalgorithmen dar, die nacheinander eine Anzahl von Iterationen n ausführen, um die Erhaltungsgleichungen zu lösen.

globalen Zeitschritten t_i werden mehrere Kopplungsiterationen i durchgeführt. Die Anzahl der Kopplungsiterationen wird limitiert durch die Erfüllung der dynamischen und kinematischen Randbedingungen an der Interaktionsfläche Γ . Die kleinste Simulationsebene ist die Berechnung der struktur- und strömungsbezogenen Erhaltungsgleichungen mit spezialisierten Lösungsalgorithmen. Auch innerhalb dieser Ebene wird eine iterative Lösungsermittlung n durchgeführt, bis ein definiertes Konvergenzkriterium erreicht ist.

Um eine partitionierte Fluid-Struktur-Interaktion erfolgreich durchzuführen, bedarf es zum vollständigen Lösen des Differentialgleichungssystems an den Grenzen der Integrationsgebiete der Definition von Kopplungsbedingungen. Die Fluidgeschwindigkeit wird an der Interaktionsfläche Γ , entgegen der Annahme der Haftbedingung bei festen Begrenzungswänden ($\vec{u}_f = 0$), durch die Deformationsgeschwindigkeit der Festkörperstruktur bedingt (dynamische Kopplungsbedingung):

$$\vec{u}_f = \vec{u}_s \quad (6.10)$$

Die Geschwindigkeit der Blutströmung entspricht also zu jedem berechneten Zeitpunkt der Deformationsgeschwindigkeiten der artifiziellen Klappentaschen an der Interaktionsfläche. Zusätzlich muss die Deformationsgeschwindigkeit \vec{u}_s der Festkörperstruktur identisch mit der Netzdeformationsgeschwindigkeit \vec{u}_k in Normalenrichtung sein:

$$\vec{u}_s \cdot \vec{n} = \vec{u}_k \cdot \vec{n}. \quad (6.11)$$

Zudem gilt die kinematische Kopplungsbedingung des Kräftegleichgewichts zwischen Fluid- und Strukturseite:

$$\sigma_f \cdot \vec{n} = \sigma_s \cdot \vec{n} \quad (6.12)$$

Die übertragenen strömungsinduzierten Kräfte müssen dementsprechend zu jedem Zeitpunkt im Gleichgewicht mit den resultierenden Spannungen in der artifiziellen Klappentasche sein. Sowohl die dynamische als auch die kinematische Randbedingung müssen erfüllt sein, um eine exakte Übertragung der Feldgrößen zu gewährleisten.

Die Genauigkeit der Übertragung der Transfergrößen erfordert eine weitere Klassifizierung der FSI-Simulationen. Die Vernetzung der Teilbereiche kann durch netzkonforme oder nicht netzkonforme Methoden erfolgen. Eine der bekanntesten nicht netzkonformen Methoden ist die Immersed-Boundary-Methode die ursprünglich von Charles Peskin erstmalig im Kontext der Herzkloppendurchströmung veröffentlicht wurde [286]. Über einen kraftäquivalenten Term aus der Strukturdeformation kann die Einfluss auf die Fluidumgebung berechnet werden, sodass eine Netzadaption der Fluidumgebung nicht notwendig ist. Netzkonforme Methoden gewährleisten durch eine Anpassung des Fluidnetzes hingegen präzisere Ergebnisse an der Interaktionsfläche, sind jedoch mit einem höheren Berechnungsaufwand verbunden. Beispiele für diese Methode sind die Arbitrary Lagrangian Eulerian (ALE)-Methode oder die Sub Grid Geometry Resolution (SGGR)-Methode. Für die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR wurde der Bereich im Neo-Sinus als ausschlaggebend bei der Entstehung einer Thrombose identifiziert. Der Neo-Sinus wird begrenzt durch die artifiziellen Klappentaschen, also die für die FSI-Simulation definierte Interaktionsfläche zwischen Struktur- und Fluidumgebung. Aus diesem Grund ist es essenziell präzise Ergebnisse der Feldgrößen in diesem Bereich vorliegen zu haben. Dies begründet die Verwendung der ALE-Methode zur Anpassung der Fluidumgebung an die strukturellen Verformungen für die durchgeführten FSI-Simulationen.

Die ALE-Methode ist eine netzkonforme Methode, bei der die Vorteile einer Lagrangeschen und einer Eulerschen Formulierung für die Netzadaption der Fluidumgebung verwendet werden. Sowohl für die Strukturanalysen als auch die Strömungsanalysen werden die Umgebungen in diskrete, endlich viele Elemente unterteilt, sodass die Feldgrößen an diskreten Punkten berechnet werden können. Für Struktur- und Strömungssimulationen werden oftmals verschiedene Lösungsansätze zur räumlichen Diskretisierung gewählt. Für Strömungssimulationen wird ein Euler-Ansatz verwendet, mit dem das Kontinuum in raumfeste, globale Koordinaten der Elementknoten unterteilt wird. Im Gegensatz dazu werden in strukturellen Simulationen lokale Koordinaten, die räumlich veränderlich sind, verwendet. Dieser Diskretisierungsansatz wird als Lagrange-Ansatz bezeichnet. Dementsprechend ist die Netzknotengeschwindigkeit \vec{u}_K mit dem Euler-Ansatz zu jedem Zeitschritt der Simulation $\vec{u}_K = 0$. Bei dem Lagrange-Ansatz hingegen entspricht die Knotengeschwindigkeit \vec{u}_K der Deformationsgeschwindigkeit \vec{u}_i eines beliebigen Punktes. Die Berücksichtigung einer FSI

erfordert mit der ALE-Methode eine Adaption der Fluidumgebung an die strukturelle Deformation. Mit der ALE-Methode kann mit der Kombination aus Lagrange- und Euler-Ansatz eine beliebige Deformation realisiert werden.

In Abb. 44 ist die beliebige Deformation der Fluidnetzes entsprechend der Klappenbewegung eines TAVR in einer Querschnittsebene zu zwei verschiedenen Zeitpunkten dargestellt.

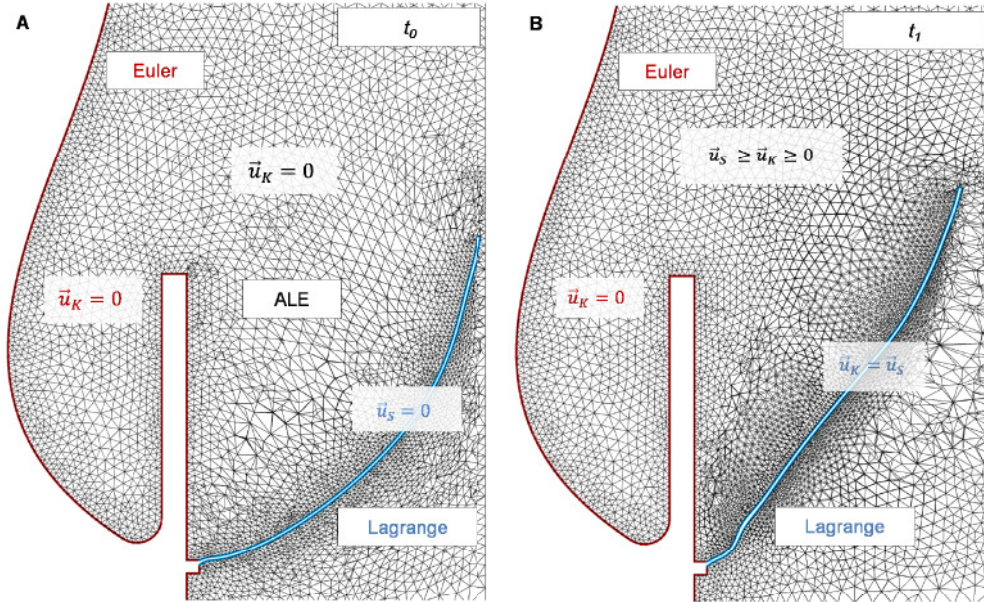


Abb. 44: Beispielhafte Darstellung der Netzdeformation bei der FSI-Simulation einer TAVR unter Verwendung der ALE Methode – Unterscheidung der Netzknotengeschwindigkeit \vec{u}_K als raumfest $\vec{u}_K = 0$ (rot, Euler-Ansatz), mit dem strukturellen Segment deformierend $\vec{u}_K = \vec{u}_s$ (blau, Lagrange-Ansatz) oder beliebig deformierbar $\vec{u}_s \geq \vec{u}_K \geq 0$ (ALE).

Die Verschiebung der Netzknoten der Fluidumgebung an der Interaktionsfläche Γ ist identisch zur der Verschiebung der strukturellen Netzknoten (dynamische Kopplungsbedingung, Lagrange-Ansatz), vgl. Abb. 44 (blaue Linie). An raumfest definierten Oberflächen oder Segmenten in der Fluidumgebung bleibt hingegen der Euler-Ansatz bestehen, vgl. Abb. 44 (rot). Zwischen den globalen und lokal veränderlichen Netzknoten an der Interaktionsfläche können sich die Netzknoten im Fluidgebiet beliebig verschieben. Dabei ist die Verschiebung der Netzknoten unabhängig von den lokal vorliegenden Erhaltungsgrößen im Fluid. Die Verformung der Elemente zwischen der Euler und Lagrange Formulierung werden über eine Formfunktion berechnet. In Kap. 6.5 ist die verwendete Formfunktion näher erläutert.

Um numerische Fehler oder Instabilitäten, aufgrund der Netzadaption, zu vermeiden, muss in den Erhaltungsgleichungen die Netzknotengeschwindigkeit \vec{u}_K jedes Knotens in der Fluidumgebung mit berücksichtigt werden. Gemäß dieser Forderung wird die konvektive Geschwindigkeit \vec{c} verwendet, die eine Differenz aus der tatsächlichen Fluidgeschwindigkeit \vec{u} und der Netzknotengeschwindigkeit \vec{u}_K repräsentiert:

$$\vec{c} = \vec{u} - \vec{u}_K \quad (6.13)$$

Die konvektive Geschwindigkeit wird in die Erhaltungsgleichungen der strömungsmechanischen Simulation einbezogen. Dafür wird die Strömungsgeschwindigkeit \vec{u} im konvektiven Term der Erhaltungsgleichungen durch die konvektive Geschwindigkeit \vec{c} ersetzt. Durch die Deformation der Integrationsbereiche ist mit der ALE-Methode von einer zeitlichen Änderung der Kontrollvolumen und deren Oberfläche auszugehen. Der Term für die lokale Änderung der Erhaltungsgröße ϕ aus Gleichung 6.2 wird zerlegt in eine lokale Änderung von ϕ im deformierten Kontrollvolumen und den Fluss durch die Seitenflächen des Kontrollvolumens:

$$\int_{V=const.} \frac{\partial}{\partial t} \rho \phi dV = \frac{d}{dt} \int_{V(t)} \rho \phi dV - \int_{A(t)} \rho \vec{c} \phi \cdot \vec{n} dA. \quad (6.14)$$

Wird analog zur Massenerhaltung die intensive Zustandsgröße $\phi = 1$ gesetzt, entsteht die Massenerhaltung in ALE-Konfiguration:

$$\frac{d}{dt} \int_{V(t)} \rho dV - \int_{A(t)} \rho (\vec{c} \cdot \vec{n}) dA = 0. \quad (6.15)$$

Resultierend aus dieser Gleichung kann angenommen werden, dass die zeitliche Änderung des Kontrollvolumens im direkten Zusammenhang mit der konvektiven Geschwindigkeit \vec{c} steht. Diese zusätzliche Gleichung wird als Raumerhaltungsgesetz bezeichnet. Wird für die Erhaltungsgröße ϕ die Strömungsgeschwindigkeit \vec{u} eingesetzt, ergibt dies die Impulserhaltung der ALE-Konfiguration:

$$\frac{d}{dt} \int_{V(t)} \rho \vec{u} dV + \int_{A(t)} \rho \vec{c} (\vec{u} \cdot \vec{n}) dA = \int_{A(t)} \sigma \cdot \vec{n} dA + \int_{V(t)} \rho \vec{b} dV. \quad (6.16)$$

Mit dieser Formulierung der Navier-Stokes-Gleichungen kann die Durchströmung einer physikalisch gekoppelten Fluidumgebung numerisch berechnet werden. Eine ausführlichere Abhandlung zu den grundlegenden Gleichungen der numerischen Struktur- und Strömungsmechanik bieten die Werke von Bathe (2002, Strukturmechanik) [287] und Laurien und Oertel (2013, Strömungsmechanik) [288]. Die Herausforderungen einer Kopplung beider Teilbereiche und die Berücksichtigung der Fluid-Struktur-Interaktion in den zu lösenden Gleichungen sind in der Fachliteratur von Souli & Benson (2013) und Jaiman & Joshi (2022) ausführlich erläutert [289, 290].

Zusätzlich zu den grundlegenden Gleichungen der struktur- und strömungsmechanischen Simulation wurden die zwei in Kap. 3.3 definierten Skalartransportgleichungen für die Berechnung der Thrombosekennwerte in den Gleichungssystemen der FSI-Simulation berücksichtigt. Die Berechnung der Thrombosekennwerte erfolgte ebenfalls implizit zu jedem Iterationsschritt der strömungsmechanischen Berechnung.

6.4 Geometrische Modellannahmen der Aortenwurzel mit TAVR

Das in Kapitel 4 beschriebene Aortenwurzelmodell wurde als geometrische Grundlage für die gekoppelten numerischen Simulationen verwendet. Vor dem Hintergrund des Verwendungskontextes des Modells wurden geometrische Vereinfachungen des TAVR getroffen, die eine effiziente und trotzdem ausreichend detaillierte FSI-Simulation ermöglichten.

Das Stentgerüst wurde als rigide angenommen und einzelne Stentstruts aufgrund des hohen Vernetzungsaufwandes nicht berücksichtigt, vgl. Abb. 45 (A) und (B). Die geometrischen Gegebenheiten der Fügestelle zwischen Stentgerüst und prothetischen Klappentaschen wurden vernachlässigt. Resultierend aus der Symmetrie des Aortenwurzel- und TAVR-Modells wurde nur ein Drittel des Modells berücksichtigt und entsprechende Kontakt- und Symmetrieanahmen getroffen. Der Kontakt mit den weiteren artifiziellen Klappentaschen wurde mit einem rigiden Kontaktmodul realisiert, welches die gesamte mögliche Koaptationsfläche abdeckte, vgl. Abb. 45 (B). Die Einschränkung der artifiziellen Klappentaschenbewegung durch den Stent wurde ebenfalls mit einem Kontaktmodul realisiert. Dazu wurde ein rigides Hohlzylindersegment definiert, das die zylindrische Form des Stents abbildet, vgl. Abb. 45 (C). Koronarabgänge wurden in dem Drittelmodell der Aortenwurzel nicht berücksichtigt.

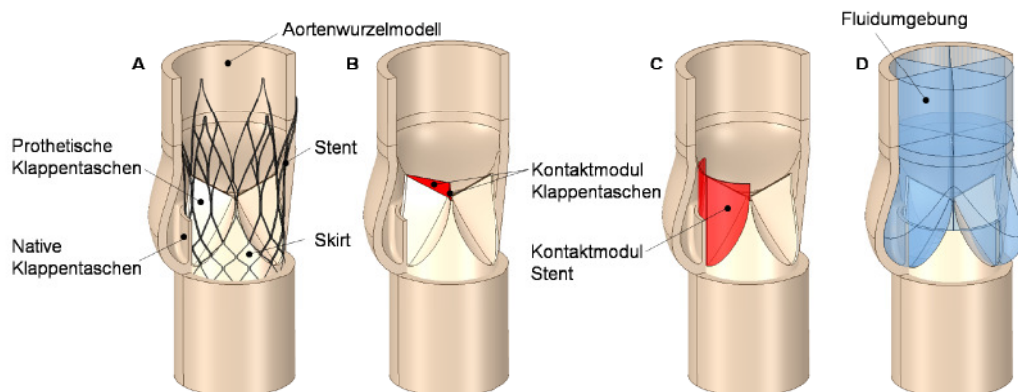


Abb. 45: Geometrische Annahmen des Modells: (A) Lokalisierung des TAVR Modells in der Aortenwurzel, (B) Definition eines Kontaktmoduls zur Reproduktion des Kontaktes der Klappentaschen untereinander und Vereinfachungen des TAVR-Designs, (C) Definition eines Kontaktmoduls zur Bewegungseinschränkung der artifiziellen Klappentaschen durch den Stent, (D) Fluidumgebung aus der inversen Geometrie der Festkörperstrukturen.

Die Geometrie der Fluidumgebung definiert sich aus den entstandenen Kavitäten der strukturellen Bestandteile des Modells, vgl. Abb. 45 (D). Auch die Fluidumgebung wurde auf ein Drittel des Modells beschränkt und somit die Simulationszeit erheblich reduziert, vgl. Abb. 46.

Die Fluidumgebung bildet die drei bereits in Kap. 4.3 definierten Segmente ab: (I) den tubulären ventrikulären Bereich, (II) den Sinusbereich und (III) den tubulären aortalen Bereich, der analog zum experimentell erstellten Aortenwurzelmodell einen verlängerten Auslassbereich einschließt, vgl. Abb. 46 (A).

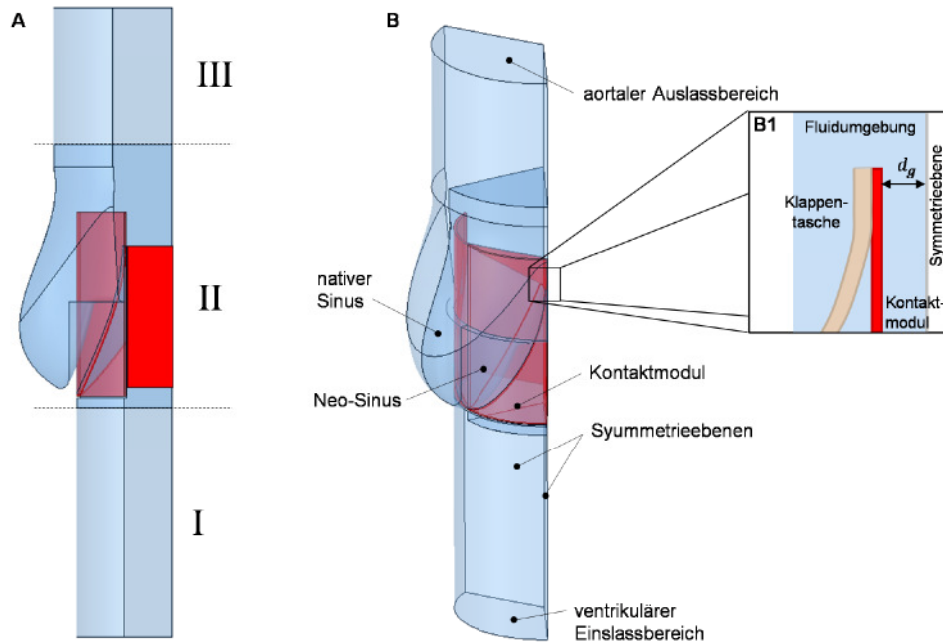


Abb. 46: Geometriemodell der numerischen Simulation eines TAVR in der Aortenwurzel mit der Fluidumgebung (blau), die das Lumen in der Aortenwurzel abbildet, den rigiden Kontaktmodulen (rot) zur Nachbildung des Kontaktes mit den weiteren prothetischen Klappentaschen und dem Stentgerüst und der prothetischen Klappentasche selbst.

Der ventrikuläre Einlassbereich wurde hinsichtlich der Länge derart konzipiert, dass numerische Artefakte keinen Einfluss auf die nachfolgende Strömung hatten, aber auch kein ausgebildetes Strömungsprofil vorlag. Aufgrund der physiologischen Ausströmung aus dem Ventrikel war nicht von einem ausgebildeten Rohrströmungsprofil auszugehen.

Um eine Trennung der Fluidumgebung durch die Klappentasche im geschlossenen Zustand auszuschließen, wurde das Kontaktmodul, das den Kontakt mit den weiteren Klappentaschen modelliert, derart in der Fluidumgebung platziert, dass ein Spalt d_g zwischen der Symmetrieebene der Fluidumgebung und der artifizierten Klappentasche auch im geschlossenen Zustand des TAVR erhalten bleibt, vgl. Abb. 45 (B1). Dies ist aufgrund der gewählten Netzadaption notwendig und wurde bereits in anderen FSI-Simulationen von TAVR angewendet [196, 219, 257, 277, 285]. Die Spaltbreite wurde in Voruntersuchungen sukzessiv angepasst, sodass eine möglichst geringe Leckage in der geschlossenen TAVR-Konfiguration auftrat, aber trotzdem eine Durchdringung der Klappentaschen durch das Kontaktmodul, insbesondere während des Schließvorgangs, minimiert wurde. Die finale Spaltbreite betrug $d_g = 0,07 \text{ mm}$. Die in Abb. 46 rot dargestellten Kontaktmodule wurden nur strukturseitig in der Simulation berücksichtigt und in der Fluidumgebung unterdrückt.

In Abb. 47 ist das vereinfachte TAVR-Modell, bestehend aus Klappentaschen und Skirtmodell mit den geometriebeschreibenden Parametern dargestellt.

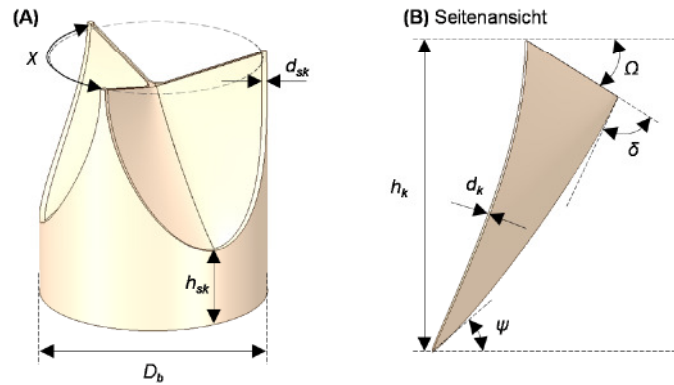


Abb. 47: Darstellung des vereinfachten TAVR-Modells bestehend aus Klappentasche und Skirt mit geometriebeschreibenden Parametern (A) in isometrischer Ansicht und (B) in Seitenansicht der Klappentasche.

Die Geometrie der Klappentaschen ist zurückzuführen auf das Klappentaschenmodell von Pfensig et al. (2017) [291]. Die geometriebeschreibenden Parameter wurden allerdings modifiziert und sind in Tab. 13 zusammengefasst.

Tab. 13: Verwendete geometriebeschreibende Parameter der Klappentaschen des vereinfachten TAVR-Modells zur FSI-Simulation der Strömungsgeschwindigkeiten bei der Durchströmung eines TAVR, modifiziert nach [291].

| Designparameter | Formelzeichen | Parameterwert |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|
| Klappentaschenhöhe TAVR-Prototyp | h_k | 19,0 mm |
| Höhe des Skirt | h_{sk} | 5,0 mm |
| Durchmesser der basalen Ansätze | D_b | 24,0 mm |
| Klappentaschendicke | d_k | 200 μm |
| Skirtdicke | d_{sk} | 500 μm |
| Lunnulenkinkel | Ω | 32,0° |
| Symmetriewinkel | χ | 120,0° |
| Kommissurwinkel | ψ | 22,0° |
| Koaptationswinkel | δ | 32,0° |
| Bauchlinienrundung | C | 0,5 |

Zur Untersuchung geometrischer Designaspekte auf das thrombogene Potential von TAVR wurde die Klappenhöhe variiert. Die resultierenden Geometriemodelle und Ergebnisse sind in Kap. 7.2.1 dokumentiert. Für die in Kap. 6.9 gezeigte Validierung des FSI-Modells wurde das Klappentaschendesign hinsichtlich der Klappentaschenhöhe und Implantationshöhe an den für die PIV-Messung verwendeten TAVR-Prototypen angepasst, um einen möglichst hohen Grad geometrischer Übereinstimmung zu erreichen. Zur Berechnung der strukturellen Verformungen wurde nur die Geometrie der TAVR-Klappentaschen und der beiden Kontaktmodule verwendet. Das Skirtmodell fungierte als Wandbegrenzung der Fluidumgebung und wurde in den strukturseitigen Simulationen nicht weiter berücksichtigt.

6.5 Räumliche Diskretisierung des numerischen Modells

Sowohl die Fluidumgebung als auch die Sturkturumgebung wurden zur numerischen Berechnung der Feldgrößen räumlich diskretisiert und dabei in Volumenelemente unterteilt. Aufgrund des instationären Charakters der FSI-Simulation und damit einhergehenden Deformation der Fluidumgebung war außerdem eine dynamische Adaption der diskretisierten Fluidumgebung an die Verformung der Klappentaschen notwendig.

Initiale räumliche Diskretisierung

Die räumliche Diskretisierung der Integrationsgebiete wurde separat für die jeweilige Umgebung durchgeführt. Zur Diskretisierung der Fluidumgebung wurden tetraeder- und hexaederförmige Elemente verwendet. Das strömungsmechanische Integrationsgebiet wurde in Segmente untergliedert, vgl. Kap. 6.4. Während in den tubulären Ein- und Ausström-bereichen ein blockstrukturiertes Netz erzeugt wurde, war zur räumlichen Diskretisierung der komplexeren Sinusgeometrie eine unstrukturierte Vernetzung mit Tetraederelementen notwendig. Der jeweilige Verfeinerungsgrad in einem Segmentbereich wurde durch die Vorgabe von Elementkantenlängen gesteuert. Die räumliche Diskretisierung des strukturellen Integrationsgebietes wurde ebenfalls durch die Vorgabe von Elementkantenlänge definiert.

Um eine qualitativ hochwertige räumliche Diskretisierung der Geometrien zu gewährleisten, wurde eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der maximalen Elementkantenlängen durchgeführt. Eine transiente Studie des gekoppelten FSI-Modells erforderte enorm hohe Berechnungszeiten, weshalb beide Integrationsgebiete getrennt voneinander mit stationären Ansätzen analysiert wurden. Für die Fluidumgebung wurde die geometrische Konfiguration während des maximalen Volumenstroms gewählt, in der die Klappentaschen in einem vollständig geöffneten Zustand sind. Somit konnten die artifiziellen Klappentaschen vereinfacht mit dem Modell der nativen Klappentaschen dargestellt werden. Lokale Verfeinerungen der Elementkantenlängen wurden im Bereich der Aortenwurzel (Segment Aortenwurzel), in Wandnähe des Sinus (Segment Wall) und im Bereich der Klappentaschen (Segment Klappentasche) vorgenommen. Die Elementkantenlängen sowie die korrespondierende Elementanzahl für verschiedene Verfeinerungsstufen in der Fluidumgebung ist in Tab. 14 dargestellt.

Tab. 14: Maximale Elementkantenlängen in verschiedenen Verfeinerungsbereichen der Fluidumgebung mit der resultierenden Elementanzahl innerhalb der Sensitivitätsanalyse.

| Elementkantenlänge | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-------|---------|---------|---------|-----|----------|
| Aortenwurzel in 10^{-4} m | 5,5 | 4,5 | 4,0 | 3,0 | 2,0 | 1,5 | ... | 2,0 |
| Wall in 10^{-4} m | 5,3 | 4,5 | 4,0 | 3,2 | 2,7 | 2,2 | ... | 1,0 |
| Klappentasche in 10^{-4} m | 5,0 | 4,9 | 4,4 | 4,0 | 4,0 | 4,0 | ... | 0,9 |
| Elementanzahl · 10^3 | 440,5 | 625,9 | 883,2 | 1 261,4 | 1 706,1 | 2 510,2 | ... | 14 271,4 |

Am Einlass wurde eine konstante Strömungsgeschwindigkeit von $1,5 \text{ m s}^{-1}$ vorgegeben. Um eine Unabhängigkeit des Netzverfeinerung auf die Strömungsergebnisse zu gewährleisten, wurden die Geschwindigkeitsmagnitude bzw. Wandschubspannung an den Punkten P1 bis P4 miteinander verglichen, vgl. Abb. 48 (A).



Abb. 48: Definierte Punkte zur Analyse der notwendigen Elementanzahl der Fluid- und Strukturumgebung für eine unabhängige Lösung der jeweiligen Feldgrößen.

Die Netzunabhängigkeitsstudie der Strukturumgebung wurde mit einer statischen ventrikelseitigen Druckbelastung ($p = 7,5 \text{ mmHg}$) durchgeführt. Die resultierenden Verformungen der Klappentasche wurden für verschiedene Verfeinerungsstufen an den Punkten P1 bis P4 analysiert, vgl. Abb. 48 (B). In Tab. 15 sind die definierten Elementkantenlängen und die korrespondierende Elementanzahl der Strukturumgebung dargestellt.

Tab. 15: Maximale Elementkantenlängen der Strukturumgebung mit der resultierenden Elementanzahl innerhalb der Sensitivitätsanalyse.

| Elementkantenlänge in 10^{-3} m | 5,0 | 2,0 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,3 | 0,2 |
|--|-----|-----|-----|------|------|------|------|
| Elementanzahl | 32 | 112 | 788 | 1062 | 1544 | 4150 | 9411 |

Die Ergebnisse der Netzverfeinerung für die Fluidumgebung zeigten eine Abweichung der untersuchten Werte innerhalb der Konvergenzgrenze ($\pm 3\%$) ab einer Gesamtelementanzahl von über 2,5 Mio. Elementen, vgl. Abb. 49 (A). Als Referenzwerte wurden die Ergebnisse der höchsten Verfeinerungsstufe (ca. 14 Mio. Elemente) verwendet.

Die Ergebnisse der Netzverfeinerung für die Strukturumgebung zeigten eine relative Abweichung der untersuchten Deformationen innerhalb der Konvergenzgrenze ($\pm 3\%$) ab einer Elementanzahl von 4 000 Elementen, vgl. Abb. 49 (B). Als Referenzwert wurden die Ergebnisse der höchsten Verfeinerungsstufe (ca. 9 400 Elemente) verwendet. Um numerische Fehler an der Interaktionsfläche zu vermeiden, wurde trotz bereits konvergierender Netzverfeinerung eine konsistente Elementgröße zur der vorgegebenen Elementgröße der diskretisierten Fluidumgebung an der Interaktionsfläche (max. Elementgröße $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$) verwendet. Die final definierten maximalen Elementkantenlängen sind in Tab. 16 zusammengefasst.

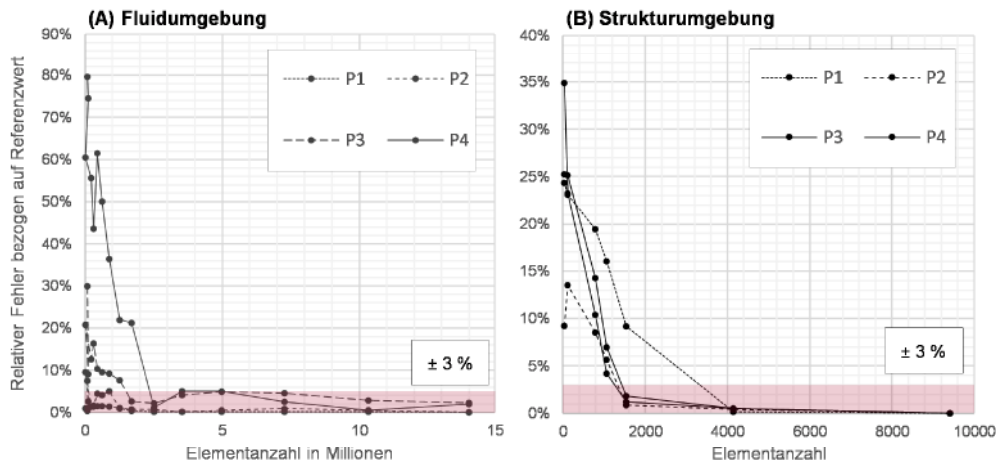


Abb. 49: Ergebnisse der Netzunabhängigkeitsstudien für die (A) Fluidumgebung und (B) Strukturumgebung – Darstellung der relativen Abweichung der untersuchten Metriken bezogen auf den Referenzwert der höchsten berechneten Verfeinerungsstufe.

Je nach vorliegender Geometrieconfiguration ergaben sich leicht variierende Elementanzahlen in der Fluid- und Strukturumgebung.

Tab. 16: Übersicht der maximalen Elementkantenlängen, die zur initialen Vernetzung der Fluidumgebung und der Strukturelemente definiert wurden.

| Segment | Elementgröße |
|-------------------------|-------------------------------|
| Fluidumgebung | |
| Aortenwurzel (Volumen) | $4,0 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ |
| Wall | $2,2 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ |
| Klappentasche | $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ |
| Strukturelemente | |
| Kontaktmodule | $1,0 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ |
| Klappentasche | $1,5 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ |

Dynamische räumliche Diskretisierung

Gemäß den Ausführungen zur ALE-Methode aus Kap. 6.3 muss zur Erfüllung aller netzbezogenen Randbedingungen die Verschiebung an der Interaktionsfläche Γ bis zu den raumfesten Randflächen des Fluids absorbiert werden. Dafür wurde eine diffusionsbasierte Methode verwendet. Die Knotengeschwindigkeit u_K jedes Knotens K_i wurde durch eine Diffusionsgleichung bestimmt:

$$\nabla (\gamma \cdot \nabla u_K) = 0 \quad (6.17)$$

Der Einfluss der Knotenverschiebung an der Interaktionsfläche auf die inneren Knoten wurde durch den Diffusionskoeffizienten γ definiert. Dieser steht dabei in Abhängigkeit zum normierten Volumen des jeweiligen Elements V_e :

$$\gamma = \frac{1}{V_e^{\alpha_D}} \quad (6.18)$$

Ist $\alpha_D = 0$ wird eine uniforme Verschiebung der Fluidnetzknöten vorgenommen. Größere Werte für den Diffusionsparameter α_D konservieren die Netztopologie kleiner Elementvolumina [292]. Für die durchgeführten Simulationen wurde ein Diffusionsparameter von $\alpha_D = 1,5$ gewählt. Treten große Deformationen der Volumenelemente auf, wird trotzdem die Schiefwinkligkeit der Elemente erhöht. Dies führt zu Instabilitäten beim Lösen der Erhaltungsgleichungen. Zur Vermeidung zu starker Elementdeformationen wurde ein Grenzwert der Schiefwinkligkeit ($Q_{skew,max} \leq 0,85$) für die Fluidelemente definiert. Ist der Grenzwert nach einer Kopplungsiteration oder einem Zeitschritt überschritten worden, erfolgt eine automatische Neuvernetzung (engl. Remeshing) der Fluidumgebung [293].

6.6 Auswahl der Materialmodelle zur Abbildung der rheologischen Bluteigenschaften und mechanischen Klappentascheneigenschaften

Modell zur Abbildung der rheologischen Eigenschaften von Blut

Um die nicht-newtonsche Viskosität des Blutes in numerischen Simulationen der hämodynamischen Strömung zu berücksichtigen, wurde ein rheologisches Modell benötigt, das den Zusammenhang zwischen Viskosität und Scherrate definiert. Einige rheologische Modelle bestehen aus empirischen Gleichungen und Modellansätzen, die auf experimentelle Daten zurückzuführen sind. Anhand messbarer Viskositäten in Abhängigkeit der Scherrate ergeben sich für die Modellierung von Blut Bereiche, in denen eine hohe Relevanz der Scherrate zu identifizieren ist und Bereiche, in denen das Fließverhalten von Blut einem newtonschen Fluid ähnelt. Bei hohen Scherraten kann die Betrachtung von Blut als newtonsches Fluid zu physiologischen Ergebnissen führen ($\dot{\gamma} \geq 200 \text{ s}^{-1}$) [294]. Für Stagnationsbereiche mit sehr geringen Scherraten ist der nicht-newtonsche Charakter von Blut relevanter ($\dot{\gamma} < 200 \text{ s}^{-1}$).

Anand et al. (2017) haben eine Übersicht über die verwendeten empirischen Modelle, die die Eigenschaften von Blut abbilden sollen, in Bezug auf die biomechanischen Faktoren bei der Entstehung von Thrombose gegeben [153]. Ein bewährtes Modell zur Beschreibung der scherverdünnenden Eigenschaft von Blut ist das Carreau-Yasuda-Modell [295]. Mit dem empirischen Modell wird die Abhängigkeit der Viskosität von der Scherrate anhand fünf Parameter definiert:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) (1 + (\lambda \dot{\gamma})^p)^{\frac{(n-1)}{p}} \quad (6.19)$$

Entsprechend des Viskositätsverlaufs von Blut werden für das Modell Grenzviskositäten festgelegt, die die Grenze der Viskosität bei Scherraten gegen Null η_0 und gegen Unendlich η_{∞} definieren. Der scherverdünnende Übergang wird über die Power-Law Exponenten n_{cy} und p_{cy} und die Zeitkonstante λ_{cy} realisiert. Die für die FSI-Simulationen verwendeten Parameter wurden von Cho und Kensey (1991) übernommen und sind in Tab. 17 dargestellt [294].

Tab. 17: Verwendete Parameter des Carreau-Modells nach Cho und Kensey (1991) zur Beschreibung der scherverdünnenden Eigenschaften von Blut [294].

| Parameter | Formelzeichen | Parameterwert |
|------------------------|----------------|--|
| untere Grenzviskosität | η_0 | $0,0560 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
| obere Grenzviskosität | η_∞ | $0,00345 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
| Exponent 1 | p_{cy} | 2,0000 |
| Exponent 2 | n_{cy} | 0,3568 |
| Zeitkonstante | λ_{cy} | 3,3130 s |

Die Verwendung von nicht-newtonschen Modellen im Umfeld einer Aortenklappe wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Publikationen wird argumentiert, dass die Scherratenbereiche in denen eine hohe Relevanz der Scherbelastung auf die Viskosität vorliegt, im Bereich der Herzklappendurchströmung ($\dot{\gamma} \leq 100 \text{ s}^{-1}$) nicht vorliegen [163, 269, 277]. Zur Identifikation der relevanten Scherratenbereiche ist in Abb. 50 der Viskositätsverlauf in Abhängigkeit der Scherrate unter Anwendung des Carreau-Yasuda-Modells dargestellt. Insbesondere im Bereich der Scherraten bis $\dot{\gamma} \leq 4 \text{ s}^{-1}$ sind relevante Veränderungen der Viskosität in Abhängigkeit der Scherbelastung zu identifizieren.

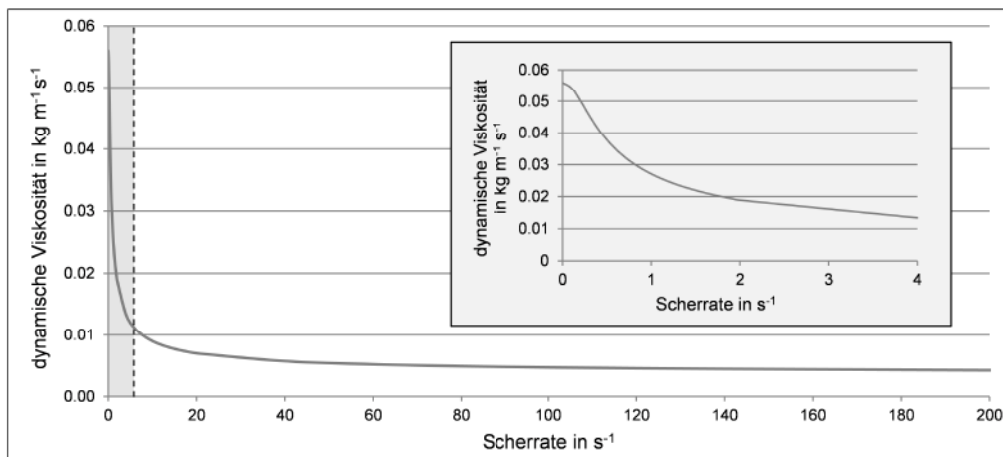


Abb. 50: Diagramm der dynamischen Viskosität in Abhängigkeit der vorliegenden Scherrate zur Modellierung der scherverdünnenden Eigenschaft von Blut unter Anwendung des Carreau-Yasuda-Modells – Identifikation des relevanten Bereichs der Scherrate, in der eine essenzielle Veränderung der dynamischen Viskosität vorliegt.

Um die Notwendigkeit der Verwendung des Modells zu überprüfen, wurden die auftretenden Scherraten innerhalb eines kardiologischen Zyklus numerisch mit einer FSI-Simulation berechnet. Insbesondere in den Bereichen des nativen Sinus und Neo-Sinus konnten zum Ende der Diastole Scherraten im relevanten Scherbelastungsbereich identifiziert werden, siehe Abb. 51. Diese Erkenntnisse stehen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Vita et al. (2016), die ebenfalls ein inhomogenes Auftreten der Scherraten bis hin zu den Scherbereichen mit hoher Relevanz für die resultierende Viskosität registriert haben [296].

Das Auftreten von Scherbelastungen im relevanten Bereich ist zeitlich und örtlich stark begrenzt festzustellen. Es wurde jedoch angenommen, dass die Änderung der Viskosität einen wesentlichen Einfluss auf das Washout einer TAVR im Neo-Sinus hat. Dementsprechend wird in den nachfolgenden FSI-Simulationen der nicht-newtonsche Charakter des Blutes mit berücksichtigt.

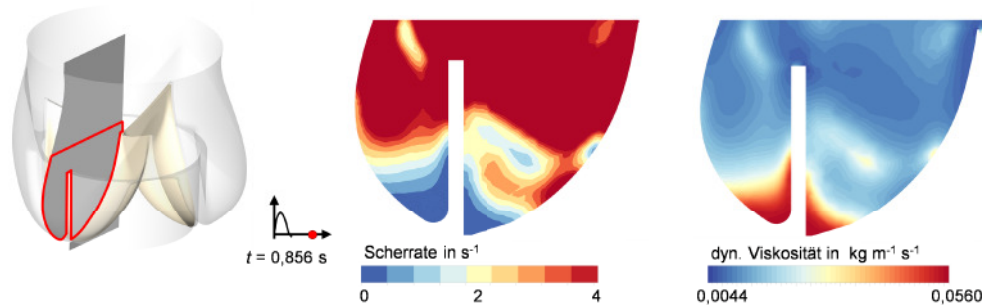


Abb. 51: Darstellung der auftretenden Scherraten im Neo-Sinus und Sinus am Ende der Diastole und der mit dem Carreau-Yasuda-Modell daraus berechneten dynamischen Viskositäten mit der durchgeführten FSI-Simulation des TAVR – Identifikation relevanter Bereiche in denen die nicht-newtonsche Eigenschaft von Blut im Modell berücksichtigt werden sollte.

Das verwendete Fluid, das die Eigenschaften von Blut repräsentiert, wird außerdem als homogen, isotherm und inkompressibel betrachtet. Die Dichte des Fluids wurde mit $\rho^f = 1060 \text{ kg m}^3$ angenommen [147, 219, 230, 231, 234, 269, 276, 277].

Strukturelle Materialeigenschaften der artifiziellen Klappentaschen

Die strukturellen Materialeigenschaften artifiziellen Klappentaschen sind im Wesentlichen abhängig von dem verwendeten Material und dessen Konditionierung. Dementsprechend gelten für die verschiedenen TAVR jeweils spezifizierte Materialeigenschaften. Grundsätzlich ist das Gewebe bioprothetischer und nativer Klappentaschen komplex, gilt als nicht-linear, anisotrop und mehrschichtig [297, 298]. Insbesondere für die aus Perikardgewebe bestehenden Klappentaschen der TAVR ist bekannt, dass verschiedene Grade der Anisotropie erreicht werden. In vielen numerischen Analysen wurden hyperelastische Materialmodelle wie das Odgen- oder Mooney-Rivlin Modell verwendet, vgl. Tab. 12. Obwohl das Perikardgewebe anisotrop und hyperelastische Eigenschaften aufweist, wird aber auch häufig ein linear-elastisches Materialverhalten zur Vereinfachung in komplexen numerischen Simulationen angenommen, um den Rechenaufwand auf einem akzeptablen Niveau zu halten, vgl. Kap. 6.2 [147, 219, 223, 254, 256, 257, 299]. Die Annahme eines linear-elastischen Materialverhaltens macht die Simulation wesentlich stabiler, insbesondere wenn das komplexe Kontaktverhalten der Klappentaschen mit berücksichtigt wird. Aus einer Veröffentlichung von Wei et al. (2018) geht hervor, dass die Verwendung hyperelastischer Materialmodelle empfohlen wird, eine Verwendung vereinfachter Modelle jedoch auch erforderlich sein kann [22].

Entsprechend des Anwendungskontextes, bei dem die Berechnung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld des TAVR im Vordergrund standen, wurde die Annahme eines linear-elastischen Materialverhaltens als gerechtfertigt eingeschätzt. Aufgrund des Komplexitätsgrades der bidirektional gekoppelten FSI-Simulation unter Anwendung der ALE-Methode bereits aufweist, wurde diese Vereinfachung für das Materialmodell der Klappentaschen getroffen. Auftretende Spannungen und Dehnungen, die durch das Materialmodell beeinflusst werden, wurden nicht eingehender untersucht. Zudem konnte in Kap. 6.9 gezeigt werden, dass die Verformung der Klappentasche akzeptable Ergebnisse im Vergleich mit dem im Rahmen dieser Arbeit verwendeten TAVR-Prototypen aufwies. Das Elastizitätsmodul wurde entsprechend der Angaben von DeHart et al., Bavo et al. und Pan et al. mit $E = 1 \text{ MPa}$ und die Poisson-Zahl mit $\nu = 0,45$ definiert [219, 254, 281]. Für die artifiziellen Klappentaschen wurde eine Dichte von $\rho_s = 1100 \text{ kg m}^{-3}$ angenommen. Das FSI-Modell kann zukünftig mit einem nicht-linearen Materialverhalten erweitert werden, um konkrete Perikardeigenschaften bspw. von TAVR-Prototypen in die Analyse mit einfließen zu lassen.

6.7 Definition physiologischer Randbedingungen zur numerischen Simulation eines TAVR

Insgesamt wurde der simulierte Herzzyklus in drei Phasen unterteilt: **(I)** die diastolische Vorspannung, **(II)** die systolische Auswurfphase und **(III)** die diastolische Phase. Für alle drei Phasen wurden unterschiedliche Randbedingungen definiert. Zur Vergleichbarkeit mit den experimentell durchgeführten Analysen wurden die Druck- und Volumenstromkennlinien des hydrodynamischen Herzkreislaufsystems verwendet. In Abb. 52 sind die exemplarisch experimentelle Daten und die Einteilung der drei Phasen dargestellt.

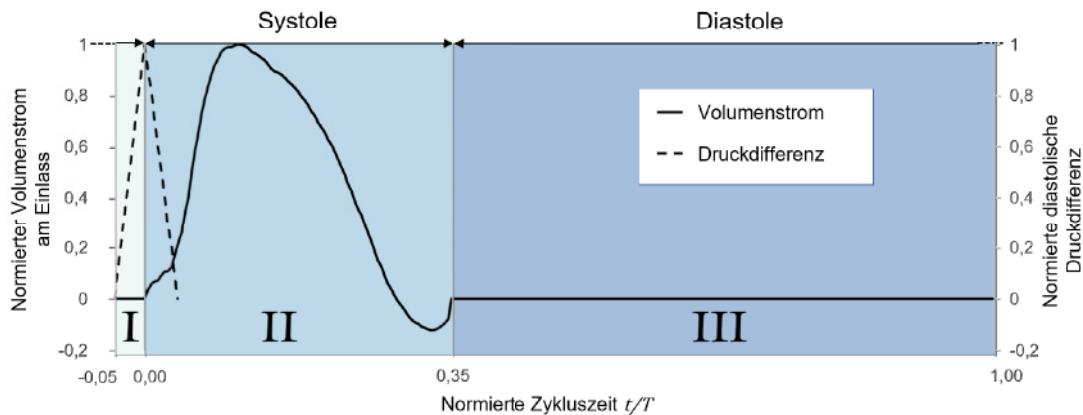


Abb. 52: Verwendete Druck- und Volumenstromrandbedingungen für die in drei Phasen eingeteilte FSI-Simulation eines Herzzyklus.

Die diastolische Vorspannung der Klappentaschen wurde anhand der diastolischen Druckdifferenz des aortalen und ventrikulären Drucks berechnet. Der Differenzdruck wurde im ersten Berechnungsschritt normal zur Oberfläche auf die aortale Seite der Klappentaschen aufgebracht.

Die resultierenden Normal- und Scherspannungen in der Klappentasche, sowie die Deformationen, wurden als initiale Bedingung für die systolische Folgeberechnung verwendet, vgl. Abb. 53. Das während der diastolischen Vorspannungsphase berechnete Geschwindigkeitsfeld wurde hingegen nicht als initiale Bedingung in die systolische Phase transferiert sondern $\vec{u} = 0$ für alle Elemente vorgegeben.

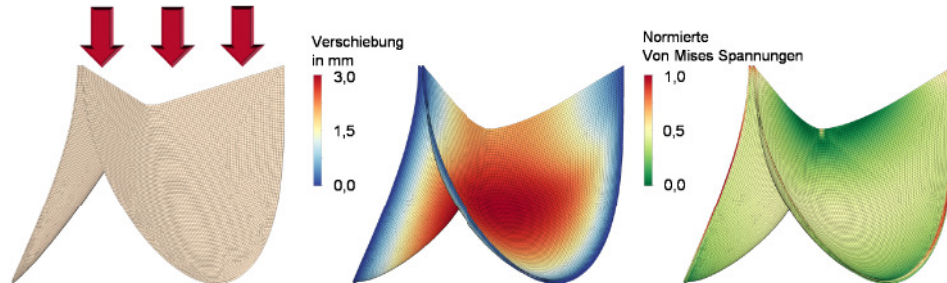


Abb. 53: Vergleich der Klappendeformation im konstruierten spannungsfreien Zustand (links) und dem mit der diastolischen Druckdifferenz belasteten Zustand (rechts) mit farbskalierter Deformation und Von Mises Vergleichsspannungen.

Die systolische Auswurfphase beginnt zeitlich im Herzzyklus mit dem Vorliegen eines antegraden Volumenstroms. Als strömungsinduzierende Randbedingung während der systolischen Phase wurde der experimentell ermittelte Volumenstrom am Einlass und ein Referenzdruck von $p = 0$ mmHg am Auslass vorgegeben. Aufgrund der erhöhten Normal- und Scherspannungen in der Klappentasche wurde zu Beginn der systolischen Phase der diastolische Druck, wie bei der diastolischen Vorspannung, auf die Klappentaschen aufgebracht. Innerhalb eines kurzen Zeitintervalls wurde der Druck jedoch auf 0 mmHg reduziert. Das Zeitintervall wurde entsprechend der Zeitdauer bis zum Umschlag der Druckdifferenz ($p_v > p_a$) zu Beginn der Systole angepasst.

Das vorliegende Geschwindigkeitsfeld zum Ende der systolischen Phase wurde als initiale Bedingung in der diastolischen Phase verwendet. Die gemessenen Leakageströmungen des TAVR-Prototypen während der Diastole finden in diesem Modell keine Berücksichtigung, da sie für die Abschätzung des Thromboserisikos keinen relevanten Einfluss haben. Der Volumenstrom am Einlass war aus diesem Grund während der diastolischen Phase $Q = 0 \text{ L min}^{-1}$. Eine Interaktion zwischen der Struktur- und Fluidumgebung wurde während dieser Phase nicht berücksichtigt.

In Abb. 54 sind die verwendeten Randbedingungen in allen drei Phasen zusammengefasst. Die Kommissurlinie der Klappentaschen wurde während der vollständigen Simulation als fixiert betrachtet. An den Wänden des strömungsmechanischen Integrationsgebietes wurde die Haftbedingung berücksichtigt und die Strömungsgeschwindigkeit als $u = 0 \text{ m s}^{-1}$ angenommen bzw. als $u_f = u_s$ an der Interaktionsfläche.

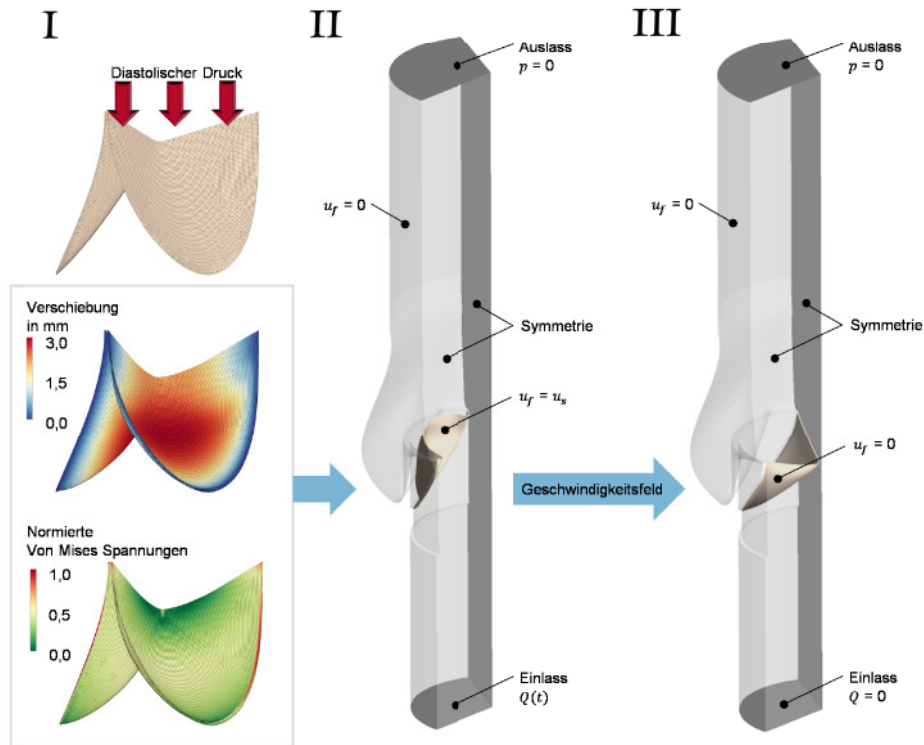


Abb. 54: Übersicht der initialen Bedingungen und Randbedingungen der Fluid- und Strukturumgebung für die drei simulierten Phasen des Herzzyklus: I diastolische Vorspannung, II systolische Auswurfphase und III diastolische Phase.

Strukturelle Kontaktbedingungen

Ausschlaggebend für das Konvergenzverhalten der strukturellen Lösungsberechnung ist die Kontaktsimulation der Klappentasche mit den in Kap. 6.4 dargestellten Kontaktmodulen, die den Kontakt zu den weiteren Klappentaschen und dem Stentgerüst modellieren. Tritt eine Berührung der Klappentaschen mit einer Kontaktfläche auf, sind Kontaktbedingungen notwendig, die die physikalischen Verhältnisse berücksichtigen.

Der Kontakt zwischen der Klappentasche und den Kontaktmodulen wurde als reibungsbehaftet modelliert (Reibungskoeffizient: $\nu_r = 0,02$). Zur Berechnung der Durchdringungen und resultierenden Normalspannungen wurde das Augmented-Lagrange Verfahren verwendet, das eine minimale Durchdringung zulässt und gleichzeitig numerische Stabilität gewährleistet. Zusätzlich wurde bei erhöhten Reaktionskräften eine automatische Bisektion des zu berechnenden Zeitschrittes vorgenommen. Die Klappentaschen wurden als flexibler Kontaktkörper angenommen, der einen fest gelagerten, rigiden Zielkörper (Kontaktmodul) durchdringt. Die auftretenden Kontaktflächen und Reaktionskräfte wurden für jede Kopplungsiteration berechnet.

Aufgrund der starken Verformung in einem vergleichbar kurzen Zeitintervall während des Öffnungs- und Schließprozesses, wurde ein Pinball-Radius $r_{\text{Pinball}} = 3,0 \text{ mm}$ gewählt, der eine frühzeitige Detektion des Kontakts ermöglichte.

Turbulenzmodellierung in der Blutströmung

Einen weiteren Einfluss auf das berechnete Strömungsfeld haben auftretende Turbulenzen bei der Durchströmung eines TAVR. Durch die Turbulenzen wird das Strömungsfeld und damit auch abzuleitende Feldgrößen wie bspw. Scherraten beeinflusst. Wie bereits in Kap. 6.3 erläutert, ist für die Blutströmung in der Aortenwurzel mit einem TAVR von einem laminar-turbulenten Umschlag auszugehen. Der Umschlag von laminarer in turbulente Strömung erfolgt beim Überschreiten der kritischen Reynoldszahl Re_{krit} . Die Reynoldszahl gehört zu den strömungsmechanischen dimensionslosen Ähnlichkeitskennzahlen und bildet das Verhältnis von Trägheitskräften zu den Reibungskräften:

$$Re = \frac{\bar{u} \cdot d \cdot \rho}{\eta} \quad (6.20)$$

Die Reynoldszahl wird definiert mit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit \bar{u} , einer charakteristischen Länge d , der Dichte des Fluids ρ und der dynamischen Viskosität η . Eine Übersicht über die angenommenen Reynoldszahlen in bereits publizierten *in vitro* und *in silico* Studien zeigt eine große Varianz. Aufgrund unterschiedlicher klinischer Belastungssituationen, die in Simulationen dargestellt wurden, ist diese Varianz plausibel. Dementsprechend treten bei *in vitro* und *in silico* Untersuchungen maximalen Reynoldszahlen von $Re = 2\,804$ bis $Re = 9\,622$ auf [23, 136, 146, 147, 151, 163, 206, 237, 277]. In Kapitel 6.3 wurde bereits auf das entstehende Schließungsproblem durch die Berücksichtigung turbulenter Schwankungsgrößen hingewiesen sowie Lösungsansätze vorgestellt. Aufgrund einer rechnerisch effizienten Lösung finden RANS-Modelle in komplexen Simulationen, wie der Durchströmung eines TAVR, häufig Anwendung [22, 197, 259, 300, 301]. Mit Modellen wie dem k - ϵ -Modell oder k - ω -Modell wird das Schließungsproblem mit Gleichungen für die turbulente kinetische Energie k , die turbulente Dissipation ϵ oder die turbulente spezifische Dissipationsrate ω gelöst. Eine Mischfunktion, die die Vorteile beider Modelle kombiniert, wird mit dem k - ω -SST-Modell realisiert. Damit kann der transiente Umschlag von laminarer zu turbulenter Strömung bei der Durchströmung eines TAVR abgebildet werden, weshalb dieses Turbulenzmodell für die durchgeführten FSI-Simulationen zur Berechnung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR verwendet wurde [22, 259, 300]. Die Gleichungen zur Berechnung der turbulenzspezifischen Parameter, die von dem strömungsmechanischen Lösungsalgorithmus verwendet wurden, sind in der Theoriedokumentation des Lösungsalgorithmus nachzuvollziehen [292]. Die verwendeten Modellparameter des k - ω -SST-Modells sind in Tab. 18 aufgeführt.

Tab. 18: Übersicht über die verwendeten Modellkonstanten des k - ω -SST-Turbulenzmodells zur numerischen FSI-Simulation der Durchströmung eines TAVR.

| $\sigma_{k,1}$ | $\sigma_{\omega,1}$ | $\sigma_{k,2}$ | $\sigma_{\omega,2}$ | a_1 | $\beta_{i,1}$ | $\beta_{i,2}$ |
|----------------|---------------------|----------------|---------------------|-------|---------------|---------------|
| 1,176 | 2,0 | 1,0 | 1,168 | 0,31 | 0,075 | 0,0828 |

6.8 Verwendete Lösungsalgorithmen für die Fluid- und Strukturanalyse sowie deren Kopplung

Für Berechnung des instationären Geschwindigkeitsfeldes eines TAVR, das maßgeblich durch die Interaktion zwischen der Blutströmung und der Verformung der artifiziellen Klap-pentaschen beeinflusst ist, wurde ein impliziter, partitionierter Kopplungsalgorithmus ver-wendet. Zur numerischen FSI-Simulation wurden die Lösungsalgorithmen von ANSYS (AN-SYS Inc., USA) verwendet. Mit der ANSYS Workbench können anwendungsspezifische Lösungsalgorithmen für strukturmechanische (Transient Structural) und strömungsmecha-nische (Fluent) Simulationen verwendet und über das System Coupling-Tool miteinander gekoppelt werden. Um die Komplexität und Berechnungszeit eines Herzzyklus zu reduzie-ren, wurden für die erste und zweite Phase der Simulation (vgl. Kap. 6.7) eine gekoppel-ten FSI-Simulationen durchgeführt. Aufgrund der geschlossenen Klappenkonfiguration in der diastolischen Phase war von keinen wesentlichen Verformungen der Strukturumgebung auszugehen. Aus diesem Grund wurden die Strömungsgeschwindigkeiten der diastolischen Phase ausschließlich mit einer CFD Simulation berechnet.

Innerhalb eines Zeitschrittes wurden mindestens zwei und maximal fünf Kopplungsitera-tionen durchgeführt, währenddessen wurden die kinematischen und dynamischen Kopp-lungsrandbedingungen berücksichtigt bis eine konvergente Lösung vorlag. Die maximale Zeitschrittweite wurde anhand der Courant-Friedrich-Lewy-Zahl (CFL-Zahl) berechnet, die angibt um wie viele Elemente mit der Elementlänge Δx sich eine Feldgröße (bspw. die Strö-mungsgeschwindigkeit u) für einen Zeitschritt Δt fortbewegt:

$$C_{CFL} = \frac{u \cdot \Delta t}{\Delta x}. \quad (6.21)$$

Um eine stabile Simulation zu gewährleisten, ist die Zeitschrittweite so zu wählen, dass die CFL-Zahl $C_{CFL} \leq 1$ ist [302]. Die instationäre Simulation wurde bei einer erwarteten max. Geschwindigkeit von $u = 1,5 \text{ m s}^{-1}$ und eine Elementkantenlänge von $\Delta x = 0,15 \text{ mm}$ mit einer Zeitschrittweite von $\Delta t = 0,1 \text{ ms}$ durchgeführt.

Während einer Kopplungsiteration wurden nacheinander die spezifischen Lösungsalgorithmen angewendet, deren Diskretisierungs- und Approximationsverfahren sowie weitere wich-tige Simulationsansätze in Tab. 19 zusammengefasst sind. Grundsätzlich wurde die Finite-Volumen-Methode zur Berechnung der Erhaltungsgleichungen verwendet.

Die Kopplung der beiden Integrationsgebiete erfolgte durch den Austausch der Transfergrö-ßen an der Interaktionsfläche. Nach jeder Kopplungsiteration wurden die wirkenden Kräfte F und Verformungen d als Randbedingungen an den jeweiligen Lösungsalgorithmus über-geben. Aufgrund der geringen Zeitschrittweite war eine Unterrelaxiation der Transfergrößen bei den Kopplungsiterationen der Transfergrößen nicht notwendig.

Tab. 19: Übersicht der verwendeten numerischen Lösungsverfahren der strömungsmechanischen und strukturellen Integrationsgebiete.

Strukturumgebung - Klappentasche und Kontaktmodule

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Approximationsalgorithmus | Newton-Raphson-Verfahren |
| Kontaktformulierung | Augmented-Lagrange |

Fluidumgebung - Blutströmung in der Aortenwurzel

| | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Druck-Geschwindigkeitskopplung | SIMPLE |
| räumliche Approximation | Second-Order Upwind |
| zeitliche Approximation | Second-Order Upwind |
| transiente Netzadaption | diffusionsbasierte ALE-Methode |

6.9 Validierung der Simulationsergebnisse mit den experimentell ermittelten Daten

Eine Herausforderung computergestützter Simulation von biomedizinischen Implantaten ist eine zuverlässige Validierung des numerischen Modells. Sowohl durch notwendige Simplifikationen als auch durch die Herausforderung einer geeigneten experimentellen Validierungsmessung, können nur schwer detaillierte Vergleiche durchgeführt werden. Daher sind bei der Bewertung biomedizinischer Modelle die Relevanz des Berechnungsmodells und die Validierungsnachweise in Bezug auf den Anwendungskontext von großer Bedeutung. Ein etabliertes Vorgehen zur Validierung der FSI Modelle von TAVR existiert bislang nicht. Der am häufigsten verwendete Validierungsansatz besteht im Vergleich der geometrischen Öffnungsfläche (engl. Geometric Orifice Area (GOA)) oder globaler hydrodynamischer Parameter [23, 223, 226, 269, 277]. Ein detaillierter Vergleich der Geschwindigkeitsverteilung wurde bislang nur von Tango et al. und Sigüenza et al. publiziert [282, 303].

Im folgenden Kapitel wird ein Ansatz zur Validierung der Simulationsergebnisse vorgestellt, der sowohl die Klappenkinematik als auch strömungsmechanische Metriken und Merkmale umfasst. Dafür wurden die experimentell ermittelten Highspeed-Aufnahmen und Geschwindigkeitsdaten verwendet, die bereits in Kap. 5 vorgestellt wurden. Die verwendeten Validierungsparameter wurden außerdem unter Berücksichtigung der in der ISO 5840 (2021) definierten Empfehlungen ausgewählt und orientieren sich darüber hinaus an den Empfehlungen von Wei et al. (2018, Positionspapier der ISO Working Group) [22].

6.9.1 Qualitativer und quantitativer Vergleich der Klappenkinematik

Um einen Vergleich der Klappenkinematik zwischen den numerischen Simulationsergebnissen und experimentell ermittelten Daten durchzuführen, wurden Aufnahmen mit einem Highspeed-Kamerasystem (CR600x2, Optronis, Kehl, DE) gemacht. Diese wurde proximal des TAVR im Pulsduplikatorsystem lokalisiert, sodass qualitativ die Verformung der Klappentaschen und die GOA während der systolischen Phase ermittelt werden konnten, vgl. Kap. 5.2.

Für die Validierung wurden folgende hydrodynamische Parameter am Pulsduplikatorsystem eingestellt, vgl. Tab. 20, und anschließend der zeitabhängige Volumenstrom als Einlassrandbedingung in den FSI Simulationen verwendet, vgl. Kap. 6.7.

Tab. 20: Verwendete hydrodynamische Parameter im Pulsduplikatorsystem mit denen die Highspeed-Aufnahmen zur Validierung der Klappenkinematik erzeugt wurden.

| Systolendauer | Herzfrequenz | Herzleistung | mittlerer aortaler Druck |
|---------------|--------------|------------------------------|--------------------------|
| SD = 35 % | HF = 70 bpm | CO = 3,5 L min ⁻¹ | MAP = 100 mmHg |

Es wurden jeweils zehn aufeinanderfolgende Zyklen für drei unabhängige Messungen mit einer Abtastfrequenz von $f = 500$ Bildern pro Sekunde aufgenommen. Eine Auswahl der damit detektierten Deformationen der Klappentaschen sind in Abb. 55 dargestellt. Der qualitative Vergleich mit den Simulationsergebnissen wurde (A) zu Beginn der TAVR-Öffnung, (B) bei halb geöffneter TAVR, (C) bei vollständig geöffneter TAVR und (D) bei zur Hälfte geschlossener TAVR abgebildet.

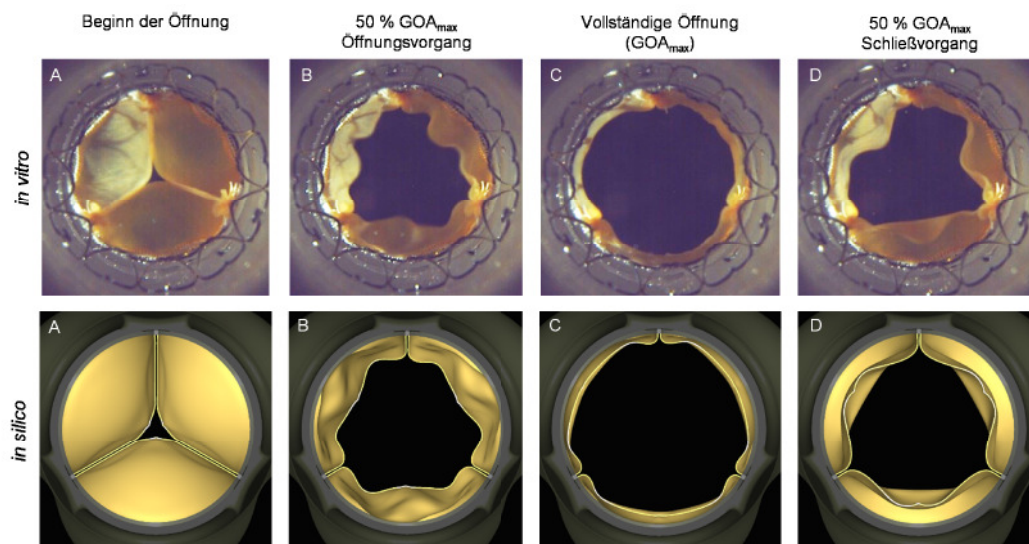


Abb. 55: Darstellung der Highspeed-Aufnahmen der Referenzklappe (*in vitro*) und der Simulationsergebnisse (*in silico*) (A) zu Beginn der TAVR-Öffnung, (B) bei halb geöffneter TAVR, (C) bei vollständig geöffneter TAVR und (D) bei halb geschlossener TAVR.

Zur besseren Vergleichbarkeit ist die simulierte TAVR-Klappentasche (*in silico*) rotations-symmetrisch vervielfältigt worden, sodass drei identische Klappentaschen dargestellt sind. Die Abbildung zeigt insbesondere für den Öffnungsprozess ähnliche Verformungen. Zum letzten Zeitpunkt Abb. 55 (D) sind jedoch Unterschiede zwischen den *in vitro* und *in silico* Ergebnissen in der Verformung der Klappentaschen zu erkennen.

Zum quantitativen Vergleich der Ergebnisse wurde die GOA aus den Einzelbildern der Highspeed-Aufnahmen sowie aus den rotationssymmetrischen Ergebnissen der Simulation ermittelt. Die dazu notwendigen Prozessschritte sind in Abb. 56 dargestellt.

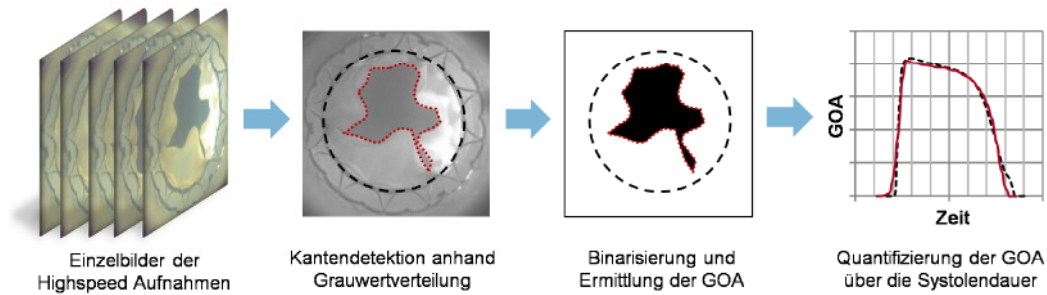


Abb. 56: Prozessschritte zur Ermittlung der GOA für die Highspeed-Aufnahmen aus den *in vitro* Daten sowie aus den *in silico* Daten.

Aus den Einzelbildern der Highspeed-Aufnahmen wurde anhand der Grauwertverteilung der freie Rand der artifiziellen Klappentaschen detektiert. Durch eine Binärisierung der Einzelbilder wurde die Fläche des Lumen ermittelt und auf die maximal mögliche Öffnungsfläche (Kreisfläche) referenziert. Somit konnte die GOA für die gesamte Systolendauer in Abhängigkeit der Zeit zwischen experimentell erzeugten Daten und Simulation verglichen werden, siehe Abb. 57. Die Auswertung der Highspeed-Aufnahmen erfolgte für insgesamt zehn Zyklen für drei verschiedene Messungen, bei denen die hydrodynamischen Parameter am Pulsduplikator neu eingestellt wurden, sodass in der Abb. 57 eine gemittelte GOA mit Standardabweichung als *in vitro* Ergebnis dargestellt ist.

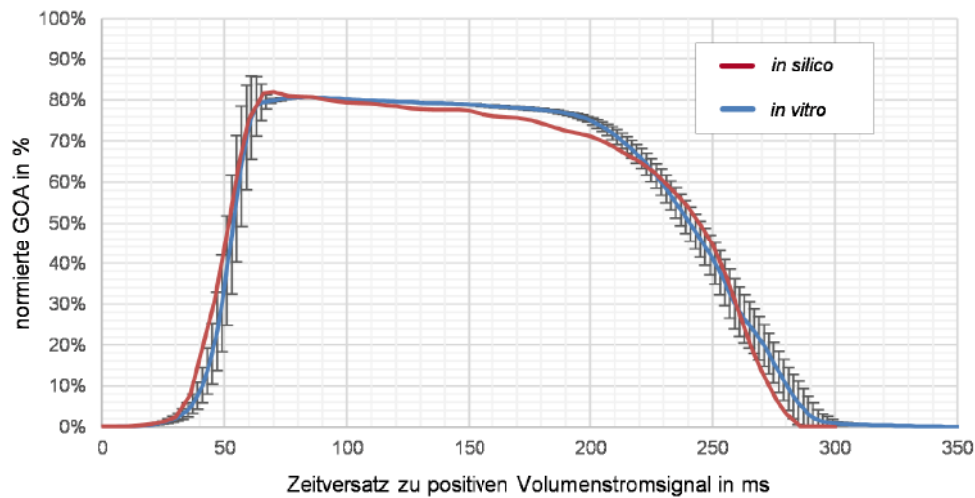


Abb. 57: Vergleich der geometrischen Öffnungsfläche (GOA) die sowohl aus den Ergebnissen der Highspeed-Aufnahmen eines TAVR-Prototypens im Pulsduplikator (blau, mit Standardabweichung) ermittelt wurde, als auch mit der FSI-Simulation für ein TAVR-Modell berechnet wurde (rot).

Die mittels numerischer Simulation berechnete GOA zeigt eine gute Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Daten. Lediglich der Beginn der Klappenöffnung sowie der Klappenschluss weisen einen geringen Zeitversatz auf. Die Öffnungs- und Schließdauer wurden ebenfalls anhand der GOA ermittelt. Die resultierenden Ergebnisse der Öffnungs- und Schließdauer sind in Tab. 21 dargestellt.

Tab. 21: Quantitativer Vergleich der Klappenkinematik zur Validierung der numerischen Simulation mit den experimentellen Ergebnissen der hämodynamischen Untersuchung von Aortenklappenprothesen.

| Parameter | <i>in silico</i> | <i>in vitro</i> | e_{abs} | e_{rel} |
|---------------|------------------|-------------------|-----------|-----------|
| Öffnungsdauer | 42 ms | 40 ms \pm 3 ms | 2 ms | 5,00% |
| Schließdauer | 114 ms | 107 ms \pm 6 ms | 7 ms | 6,54% |

e_{abs} : absolute *in silico* - *in vitro* Abweichung; e_{rel} : relative *in silico* - *in vitro* Abweichung

Der Beginn der Klappenöffnung wurde mit einem Anstieg von $>0,1\%$ der GOA pro Zeitinkrement definiert, sowie die vollständige Klappenöffnung bei einer Änderung der GOA pro Zeitinkrement von $<0,1\%$. Die gleichen Gradienten wurden zu Ermittlung der Klappenschließdauer definiert.

6.9.2 Qualitativer und quantitativer Vergleich strömungsmechanischer Parameter und Charakteristiken

Der quantitative und qualitative Vergleich der strömungsmechanischen Parameter umfasst nach regulatorischen Anforderungen die Druckbedingungen, Flussraten, maximalen Flussraten, maximalen Geschwindigkeiten und die Gesamtauswurfzeit. Ein qualitativer Vergleich der Strömungsgeschwindigkeiten wird nach ISO 5840 (2021) anhand des vorliegenden Strömungsprofils und detaillierter quantitativ entlang einer Linie in der Strömung empfohlen [15]. Aufgrund der definierten Volumenstromrandbedingung wurden die mittlere transvalvuläre Druckdifferenz während der Systole und die auftretenden maximalen Geschwindigkeiten im Strömungsjet und im Neo-Sinus als Vergleichsparameter in die Validierung mit einbezogen, vgl. Tab. 22.

Tab. 22: Quantitativer Vergleich der strömungsmechanischen Parameter zur Validierung der numerischen FSI-Simulation mit den experimentellen Ergebnissen der hämodynamischen Untersuchung von TAVR mittels PIV.

| Parameter | <i>in silico</i> | <i>in vitro</i> | e_{abs} | e_{rel} |
|---|------------------|-----------------|-----------|-----------|
| mittlere transvalvuläre Druckdifferenz (mmHg) | 6,48 | 8,34 | 1,86 | 22,3% |
| maximale Geschwindigkeiten im Jet (m s^{-1}) | 1,43 | 1,45 | 0,02 | 1,4% |
| maximale Geschwindigkeiten im Neo-Sinus (m s^{-1}) | 0,54 | 0,59 | 0,05 | 8,4% |

Die mittlere transvalvuläre Druckdifferenz der numerischen Simulation weicht absolut um 1,86 mmHg von den experimentell ermittelten Daten ab (*in silico*: 6,48 mmHg vs. *in vitro*: 8,34 mmHg), woraus sich eine relative Abweichung von 22,5% ergibt. Die detektierten maximalen Geschwindigkeiten in der Jet-Strömung weichen hingegen nur geringfügig voneinander ab ($e_{abs} = 0,02 \text{ m s}^{-1}$, $e_{rel} = 1,4\%$). Ebenso wurden im Neo-Sinus vergleichbare maximale Geschwindigkeitsmagnituden detektiert (*in silico*: $0,54 \text{ m s}^{-1}$ vs. *in vitro*: $0,59 \text{ m s}^{-1}$).

Um noch einen detaillierteren Vergleich der auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -charakteristik in die Validierung mit einzubeziehen, wurde ein qualitativer Vergleich der *in silico* und *in vitro* Ergebnisse für die Ebene $z = D_0/2$ durchgeführt. Die Vergleichspunkte entsprachen den in Kap. 5.6 gezeigten Ergebnissen. Die Darstellungen der *in silico* und *in vitro* Ergebnisse für weitere Ebenen ($z = D_0/4$ und $z = -D_0/4$) sind in Anhang A.1 abgebildet. Zu Beginn der Auswurfphase (t_1) wurden Strömungsgeschwindigkeiten von $u_{mag} \leq 0,10 \text{ m s}^{-1}$ in beiden Ergebnissen ermittelt. Die höchsten Geschwindigkeiten traten im Neo-Sinus auf, in dem die Öffnung der Klappentaschen beginnt, siehe Abb. 58.

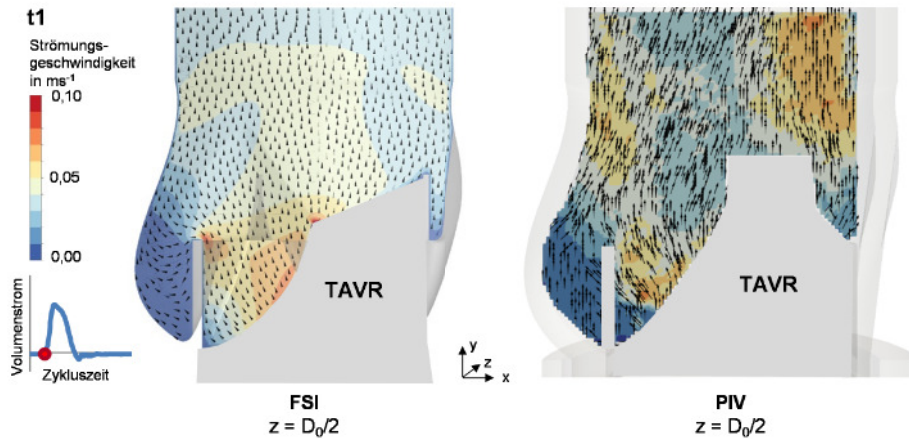


Abb. 58: Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -vektoren in einem sagittalen Querschnitt der Aortenwurzel ($z = 0 \text{ mm}$) zum Zeitpunkt t_1 (Beginn Auswurfphase) für die FSI-Simulation (links) und die PIV Messergebnisse (rechts).

In der Strömungscharakteristik zu Beginn der Auswurfphase, in der der ventrikuläre Druck den aortalen Druck übersteigt (t_2), ist in den FSI Ergebnissen bereits eine Jet-Strömung zentral in der Aortenwurzel zu detektieren. Ein analoges Phänomen ist in den PIV Ergebnissen nicht festzustellen. Strömungsgeschwindigkeiten bis $u_{mag} = 0,5 \text{ m s}^{-1}$ sind in beiden Fällen im Neo-Sinus lokalisiert, in dem durch die Auswölbung der artifiziiellen Klappentaschen das Fluid aus dem Neo-Sinus befördert wird, vgl. Abb. 59.

Wie bereits in Tab. 22 gezeigt, treten während der Hauptsystole (t_3) Strömungsgeschwindigkeiten über $1,4 \text{ m s}^{-1}$ auf, vgl. Abb. 60. Sowohl in den PIV-Ergebnissen als auch den FSI-Ergebnissen lassen sich die charakteristischen Wirbel oberhalb der nativen Klappentaschen (durch das verdrängte Fluid im Neo-Sinus) und oberhalb der artifiziiellen Klappentaschen identifizieren. Ebenso ist in beiden Darstellungen die höchste Geschwindigkeit im Jet sinusseitig oberhalb des TAVR lokalisiert.

Während des weiteren Verlaufs der Systolendauer (t_4) ist eine Verringerung der Jetbreite für die FSI- und PIV-Ergebnisse festzustellen, vgl. Abb. 61. Sowohl sinusseitig als auch auf der gegenüberliegenden Seite bilden sich nahe der Gefäßwand Rezirkulationsgebiete aus, die einen Rückfluss in den nativen Sinus erzeugen. In den PIV-Messungen ist der Rückfluss zentral im Sinus jedoch geringer als in den FSI-Ergebnissen.

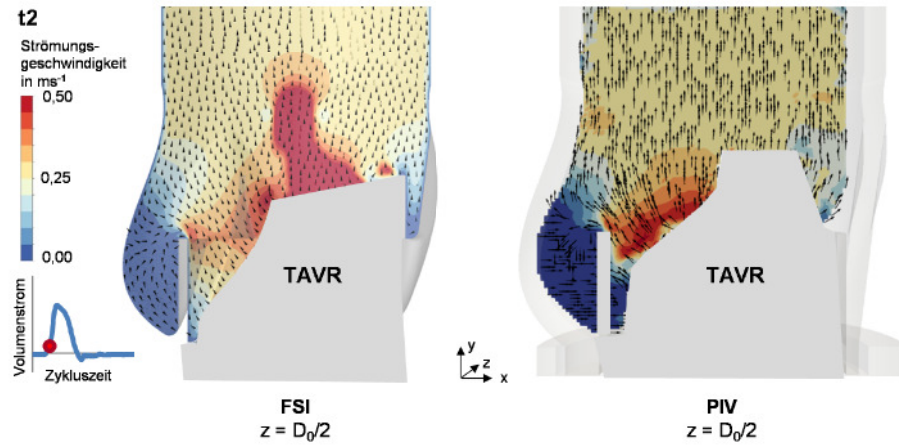


Abb. 59: Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -vektoren in einem sagittalen Querschnitt der Aortenwurzel ($z=0$ mm) zum Zeitpunkt t2 ($p_v > p_a$) für die FSI-Simulation (links) und die PIV Messergebnisse (rechts).

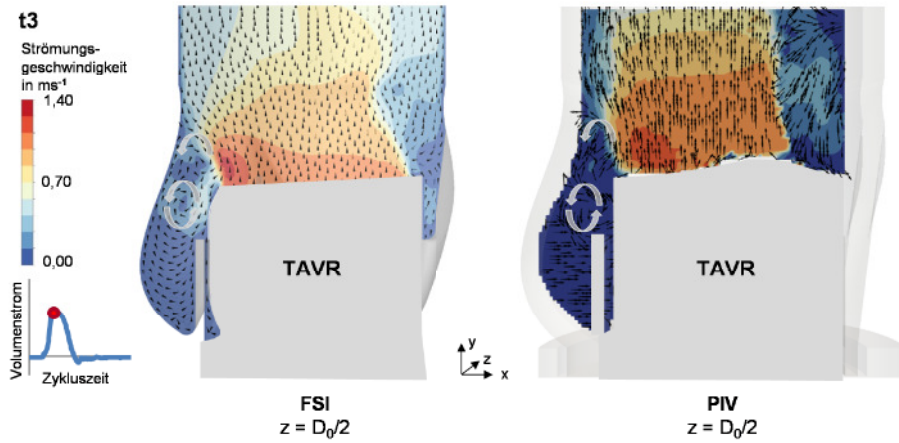


Abb. 60: Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -vektoren in einem sagittalen Querschnitt der Aortenwurzel ($z=0$ mm) zum Zeitpunkt t3 (Hauptsystole) für die FSI-Simulation (links) und die PIV Messergebnisse (rechts).

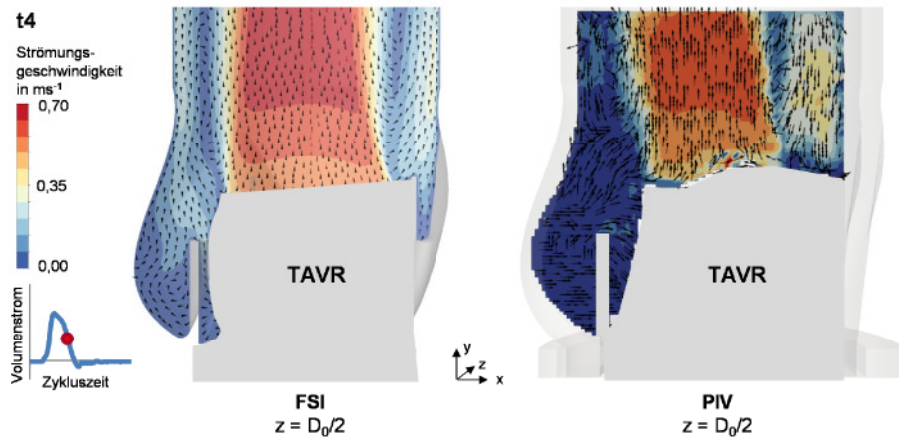


Abb. 61: Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -vektoren in einem sagittalen Querschnitt der Aortenwurzel ($z=0$ mm) zum Zeitpunkt t4 (späte Systole) für die FSI-Simulation (links) und die PIV Messergebnisse (rechts).

Zum Ende der Auswurfphase (t_5) sind in der numerischen Simulation und in den PIV-Daten Strömungsgeschwindigkeiten bis $0,5 \text{ m s}^{-1}$ detektiert worden. Die bereits vorliegenden Rezirkulationsgebiete distal des TAVR erstrecken sich fast über den halben Gefäßdurchmesser. Zudem sind vergleichsweise hohe Strömungsgeschwindigkeiten im Neo-Sinus festzustellen, die durch den Schließvorgang der artifiziellen Klappentaschen verursacht werden.

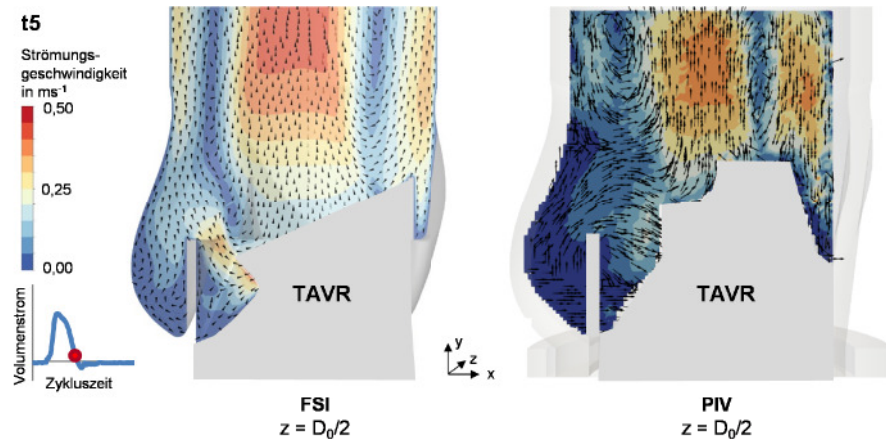


Abb. 62: Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -vektoren in einem sagittalen Querschnitt der Aortenwurzel ($z = 0 \text{ mm}$) zum Zeitpunkt t_5 (Ende Auswurfphase) für die FSI-Simulation (links) und die PIV Messergebnisse (rechts).

Zu allen gezeigten Zeitpunkten wurden zudem die Geschwindigkeiten in Hauptströmungsrichtung v in der $z = D_0/2$ Ebene entlang des Gefäßquerschnitts bei $y = 5 \text{ mm}$ oberhalb des TAVR verglichen, siehe Abb. 63. Dargestellt ist die Strömungsgeschwindigkeit in y-Richtung über den normierten Radius des Gefäßes aus den FSI-Simulationen (rot) und den PIV-Messungen (blau). Zu den Zeitpunkten t_1 , t_3 , t_4 und t_5 liegen die berechneten Geschwindigkeitswerte der FSI Simulation groÙteils innerhalb der Standardabweichung der PIV-ermittelten Messwerte. Zum Zeitpunkt t_2 ist eine signifikante Abweichung in der Mitte der Aortenwurzel zu verzeichnen. Mit Strömungsgeschwindigkeiten von $v = 0,91 \text{ m s}^{-1}$ (*in silico*) gegenüber $v = 0,26 \text{ m s}^{-1} \pm 0,02 \text{ m s}^{-1}$ übersteigt die berechnete Geschwindigkeit in der Gefäßmitte die gemessenen Geschwindigkeiten um das 3,5-fache.

Zusammenfassung, Diskussion und Limitationen des Validierungsansatzes

Zusammenfassend wurde ein Validierungsansatz des FSI-Modells vorgestellt, mit dem die Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR berechnet wurden. Aufgrund der Komplexität der zeitlichen und örtlichen Geschwindigkeitsänderungen wurden verschiedene Parameter und Vergleichswerte in den Validierungsansatz mit einbezogen.

Die Ergebnisse der Klappenkinematik zeigten gute Übereinstimmungen zwischen Simulation und Experiment. Die artifiziellen Klappentaschen des untersuchten TAVR-Prototypen wiesen während des Schließprozesses in den Highspeed-Aufnahmen teilweise unterschiedliche Verformungen auf, vgl. Abb. 55 D. Ein Umschlagen der Klappentasche, wie in den FSI-Ergebnissen detektiert wurde, konnte in den Highspeed-Aufnahmen ebenfalls bei einer der

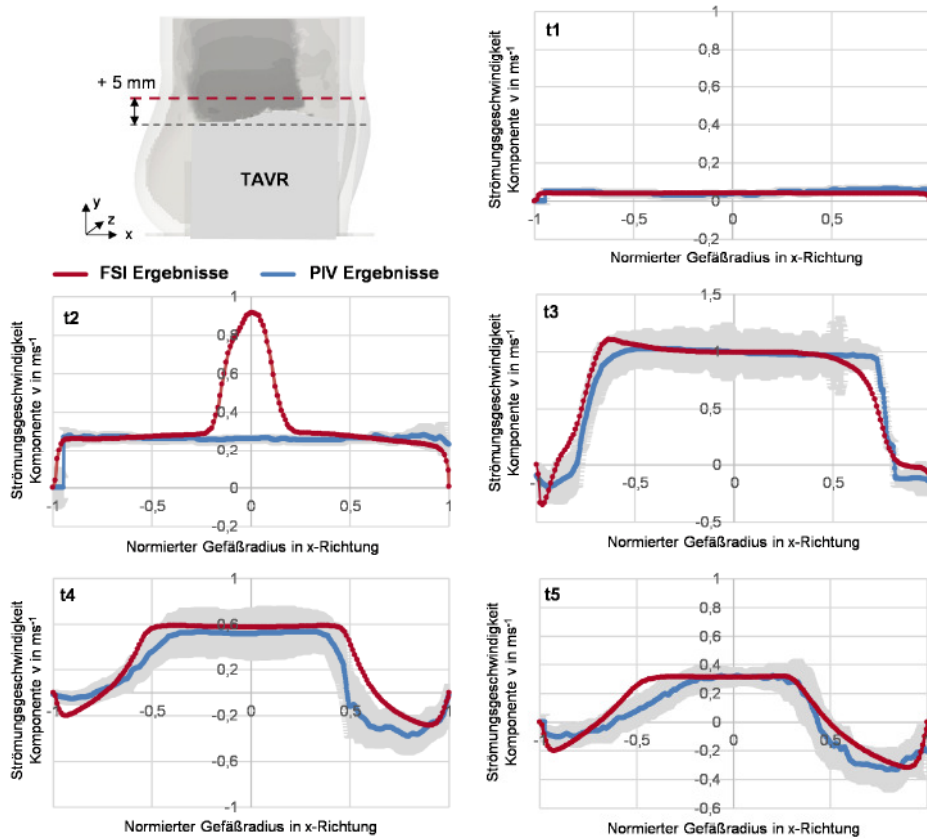


Abb. 63: Vergleich der ermittelten Geschwindigkeiten in Hauptströmungsrichtung für die FSI-Simulation und die PIV-Messungen anhand einer Linie in der Sagittalebene ($z = 0 \text{ mm}$) des Aortenwurzelmodells mit TAVR.

drei Klappentaschen identifiziert werden. Aus den Highspeed-Aufnahmen ist außerdem zu erkennen, dass die drei Klappentaschen des TAVR-Prototypen eine unterschiedliche Klappenkinematik im Schließprozess zeigen. Dies könnte auf Imperfektionen bei der Fertigung des TAVR-Prototypen oder unterschiedliche Materialeigenschaften der Klappentaschen zurückgeführt werden. Generell wird eine einheitliche Klappenkinematik zur gleichmäßigen mechanischen Belastung der TAVR-Klappentaschen angestrebt, weshalb diese Abweichung nicht als Limitation des FSI-Modells angesehen wurde. Der Vergleich der GOA zwischen den experimentell und numerisch ermittelten Daten zeigt ein leicht vorzeitiges Öffnen und Schließen der Klappentaschen aus den *in silico* Berechnungen. Die Öffnungsdauer der FSI Simulation ist mit $\Delta t = 42 \text{ ms}$ höher als die gemittelten Highspeed-Ergebnisse ($\Delta t = 40 \text{ ms} \pm 3 \text{ ms}$), befindet sich aber noch innerhalb der berechneten Standardabweichung. Die Schließzeit hingegen weist eine $\Delta t = 7 \text{ ms}$ längere Zeitdauer gegenüber dem gemittelten *in vitro* Wert auf. Für die Schließzeit wurde jedoch *in vitro* auch eine höhere Standardabweichung festgestellt. Im Vergleich mit anderen durchgeführten Validierungen mittels GOA, wie beispielsweise von Sigüenza et al., Wu et al. und Lee et al. [223, 274, 282], ist mit den erzielten Ergebnissen von einem validen Modell hinsichtlich der Klappenkinematik auszugehen.

Ein detaillierter Vergleich strömungsmechanischer Parameter wurde bislang nur von Tango et al. (2018) und von Sigüenza et al. (2018) [282, 303] durchgeführt. Bei den globalen Vergleichsparametern konnten für die maximal auftretenden Geschwindigkeiten im Jet und im Neo Sinus gute Ergebnisse erzielt werden. Die mittlere transvalvuläre Druckdifferenz wies eine Abweichung von 1,86 mmHg auf. Eine Begründung für die höhere Druckdifferenz in den experimentell ermittelten Daten könnte die Lokalisation der Drucksensoren am Pulsduplikator sein. Aufgrund der Modifikation des Pulsduplikators, durch den Einbau der PIV-Prüfkammer, wurde der Abstand des ventrikulären und aortalen Drucksensors vergrößert. Die daraus resultierende höhere Druckdifferenz wurde im FSI Modell nicht abgebildet.

Der qualitative und quantitative Vergleich der Geschwindigkeitsfelder wies sowohl bei den PIV Messungen als auch bei den FSI Simulationen die in Kap. 3.1.2 beschriebene Strömungscharakteristik auf. Eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ergab sich zum Zeitpunkt t_2 , vgl. Abb. 63. Die Abweichung beschränkte sich jedoch auf den zentralen Bereich des Gefäßes. Ein ähnliches Phänomen wurde bereits von Tango et al. (2018) zu einem vergleichbaren Zeitpunkt im Herzzyklus festgestellt [303]. Auch in dieser Studie wurde die Strömungsgeschwindigkeit im zentralen Bereich der Strömung um das 3-fache (FSI: $u_{max} = 3,20 \text{ m s}^{-1}$ vs. PIV: $u_{max} = 1,10 \text{ m s}^{-1} \pm 0,15 \text{ m s}^{-1}$) zu hoch berechnet [303]. Aufgrund der erheblichen Dynamik bei der Öffnung der Klappentaschen, können kleine zeitliche Unterschiede im Zyklus zu deutlichen Unterschieden in der Strömungstopologie führen. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass bei der FSI-Simulation bereits ein Vorwärtsfluss durch die geöffnete TAVR erfolgte. Im Gegensatz dazu, war in den PIV-Messungen noch keine Jet-Strömung zu detektieren. Eine geringfügig frühere Öffnung der TAVR war auch in dem Vergleich der GOA zu erkennen, vgl. Abb. 57. Zudem ist simulationsbedingt, wie in Kap. 6.4 beschrieben, ein Spalt zwischen Klappentaschen modelliert, sodass bereits zu Beginn der systolischen Simulationsphase eine geringfügige Öffnungsfläche vorhanden war, die einen Vorwärtsfluss durch die TAVR ermöglichte.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der FSI-Simulation gute Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Ergebnissen. Geringfügige Abweichungen sind auf die Vereinfachungen des FSI-Modells gegenüber dem *in vitro* Modell zurückzuführen:

- Die aus Rinderperikard bestehenden Klappentaschen des TAVR-Prototypen wurden zur Reduktion der Berechnungszeit mit einem linear-elastischen Materialverhalten modelliert, obwohl Rinderperikard ein anisotropes, hyperelastisches Materialverhalten aufweist.
- Als TAVR-Prototyp wurde ein selbstexpandierender Stent aus Nitinol verwendet, der eine Deformation während des Herzzyklus aufweist ($\Delta s \leq 1,0 \text{ mm}$). Die Verankerung der Klappentaschen im FSI-Modell wurde jedoch als feste Einspannung modelliert.
- Das aus Silikon bestehende Aortenwurzelmodell, das für die PIV-Messungen verwendet wurde, weist ebenfalls eine minimale Verformung innerhalb des Herzzyklus auf, die in der FSI-Simulation als rigide angenommen wird.

- Zur Reduktion der Berechnungszeit wurden für das FSI-Modell Symmetrieanahmen getroffen und das geometrische Modell auf ein Drittel der Klappentasche begrenzt.
- Das Einstromprofil der PIV-Messung wird durch die Kontraktion der Ventrikelmembran im Pulsduplikator definiert. Am Einlass der Simulation wurde eine uniforme Geschwindigkeit über den Querschnitt vorgegeben.

Alle Simplifikationen der FSI-Simulation haben keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse gezeigt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die vorgestellte Methode zur numerischen Berechnung des Geschwindigkeitsfeldes im Umfeld eines TAVR die hämodynamischen Merkmale erfassen und reproduzieren kann.

6.10 Fazit zu dem entwickelten FSI-Modell zur Bestimmung des transienten Geschwindigkeitsfeldes von TAVR

Das vorgestellte numerische Modell zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR wurde unter Berücksichtigung der normativen Anforderungen (vgl. Kap. 6.1) und aktuellen FSI-Modellen zur Berechnung der Strömung von TAVR (vgl. Kap. 6.2) entwickelt. Mit der Verwendung eines kontinuumsbasierten Lösungsalgorithmus wurde ein etabliertes Verfahren der numerischen Strömungsmechanik angewendet, das den physikalischen Sachverhalt mit ausreichender Genauigkeit abbilden kann. Die Verwendung von ANSYS als Simulationssoftware garantiert einen verifizierten Code und berücksichtigt die von Wei et al. getroffenen Empfehlungen bezüglich der zu verwendenden Software [22]. Die Software wurde zudem schon mehrfach für FSI-Studien von TAVR oder der Aortenklappe verwendet [21, 204, 261, 269, 277, 304]. Insbesondere die in ANSYS Fluent implementierte ALE-Methode zur dynamischen Netzadaption ermöglichte eine Berechnung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld der Interaktionsfläche mit einem hohen Genauigkeitsgrad. Dies war für die Entwicklung des FSI-Modells von großer Bedeutung, da die Oberfläche artifizieller Klappentaschen als Interaktionsbereich zwischen Blutfluss und Verformung des TAVR fungierte und gleichzeitig im thromboserelevanten Bereich liegt. Relevante Abmessungen des Implantationsortes wurden durch die Erarbeitung des generischen Aortenwurzelmodells berücksichtigt, das TAVR-kohortenspezifische Parameterrelationen aus der retrospektiven Datenanalyse von TAVR-Patienten beinhaltet. (Patho-)physiologische Randbedingungen wurden aus den *in vitro* Untersuchungen mit einem kommerziell erhältlichen Pulsduplikatorsystem generiert. Mit diesem Ansatz konnten Randbedingungen erzeugt werden, die unterschiedliche klinische Herzparameter berücksichtigen (vgl. Kap. 7.1), und zur Validierung der FSI-Simulationen den Randbedingungen der PIV-Messungen entsprach.

Die Materialeigenschaften der artifiziellen Klappentaschen und der Aortenwurzel wurden für das entwickelte FSI-Modell deutlich vereinfacht. In anderen FSI-Simulationen wurde bereits nicht nur das nicht-lineare Materialverhalten, sondern auch die anisotropen Materialeigenschaften berücksichtigt [255, 274]. Aufgrund der bereits in Kap. 6.6 erwähnten Variation im

Materialverhalten der artifiziellen Klappentaschen in Kombination mit der Fokussierung auf die strömungsmechanischen Gegebenheiten wird die normative Anforderung trotzdem als erfüllt angesehen. Die Relevanz der Verwendung des Carreau-Yasuda Modells zur Berücksichtigung der scherverdünnenden Eigenschaft von Blut konnte in Kap. 6.6 gezeigt werden. Der relevante Bereich beschränkt sich jedoch auf eine kleine Region im Neo-Sinus, weshalb auch in aktuellen Veröffentlichungen oftmals Blut als newtonsches Fluid bei der Durchströmung von TAVR angenommen wird, vgl. Tab. 12. Als eine Limitation des FSI-Modells ist die Vernachlässigung des Implantationsvorgangs des TAVR zu nennen. Zunächst wurde eine idealisierte Implantation des TAVR angenommen. Die Berücksichtigung pathologischer Anatomien bei der Implantation eines TAVR und geeigneter Materialmodelle des Stentgerüsts sind durchführbar [228, 265, 305, 306], wurden im Kontext von FSI-Modellen zur Thrombosebewertung bislang aber noch nicht angewendet.

Insgesamt sind bisher wenige Studien zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR mit FSI-Simulationen veröffentlicht worden. In einigen Analysen wurde das thrombogene Potential anhand von nicht-gekoppelten CFD Simulationen bewertet [23, 186]. Vahidkhah et al. veröffentlichten 2017 einen Vergleich unterschiedlich positionierter TAVR und verwendeten den Ansatz der Blutverweilzeit (vgl. Kap. 3.3) in einer unidirektionalen FSI-Simulation, bei der die Verformung der artifiziellen Klappentaschen vorgegeben wurde [207]. Mit diesem Ansatz ist stets eine experimentelle Detektion der Verformung der Klappentaschen notwendig. Einen bidirektionalen FSI-Ansatz veröffentlichten bereits 2015 Piatti et al., in dem sie Partikeltrajektorien und die Scherbelastung berechneten, die auf die Partikel wirkte [263]. Dafür verwendeten sie einen expliziten Lösungsansatz in Kombination mit einem nicht adaptierten Fluidnetz. Für die Untersuchung der Thrombozytenaktivierung sollte der Einfluss der Strömungsgeschwindigkeiten nahe der Interaktionsfläche geringer sein. Wird, wie im Rahmen dieser Arbeit, sowohl die Thrombozytenaktivierung als auch die Thrombozytenaggregation adressiert, ist eine netzkonforme Methode für die FSI-Simulation vorzuziehen. Eine umfangliche Analyse hinsichtlich Thrombose-Bewertungsgrößen zeigten Plitman-Mayo et al. [209]. In den durchgeführten CFD Simulationen wurde aber nur eine stationäre Durchströmung der geöffneten artifiziellen Klappentaschen durchgeführt, sodass der während des Schließprozesses nach Salmons-Smith et al. entstehende Wirbel zur Auswaschung des Neo-Sinus nicht mitberücksichtigt wurde und der Vergleich der Thrombosebewertungsmethoden nur einen Teilaspekt im Herzzyklus abbildet [143].

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit ein numerisches FSI-Modell entwickelt, das eine ausreichend hohe Genauigkeit zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ermöglicht. Eingehende Untersuchungen des Einflusses von Herzparametern und TAVR-Designaspekten hinsichtlich des Thromboserisikos von TAVR werden in den nachfolgenden Kapiteln vorgestellt.

7 Ergebnisse der numerischen Simulationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR

Die Ergebnisse der FSI-Simulationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR sind in drei Anwendungsbereiche untergliedert. Zunächst wurden relevante hydrodynamische Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR ermittelt, siehe Kap. 7.1. Ziel der Analyse war es, notwendige Parameterräume für die zulassungsrelevanten Untersuchungen von TAVR zu identifizieren. Der zweite Anwendungsbereich (Kap. 7.2) bezieht sich auf den Einfluss implantatspezifischer Aspekte, wie die Geometrie der Klappentaschen oder die Implantationshöhe. Ziel dieser Analyse war es, Designaspekte für Neuentwicklungen von TAVR mit reduzierten thrombogenen Potential abzuleiten. Im dritten Anwendungsbereich wurden TAVR-Modelle entwickelt, die einige Designaspekte der artifiziellen Klappentaschen bereits klinisch etablierter TAVR abbilden, vgl. Kap. 7.3. Die TAVR-Modelle wurden ebenfalls mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methode zur Untersuchung des thrombogenen Potentials analysiert und in den klinischen Kontext eingeordnet.

7.1 Untersuchung relevanter hydrodynamischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR

Die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR soll nach der ISO 5840 mit variierenden Herzparametern durchgeführt werden [15]. In der nachfolgend beschriebenen Analyse wurden verschiedene Kombinationen von Herzparametern (nachfolgend auch als hydrodynamische Parameter bezeichnet) hinsichtlich der Relevanz für das thrombogene Potential von TAVR untersucht. Um in zukünftigen entwicklungsbegleitenden Analysen den Berechnungsaufwand zu reduzieren, wurde durch eine systematische Parametervariation sowohl ein Referenzdatensatz als auch ein Worst-Case-Szenario identifiziert, mit denen zukünftig Untersuchung der TAVR durchgeführt werden sollten.

Der Einfluss hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR wurde anhand der in Kap. 3.3 definierten Kennwerten untersucht. Grundlage für die Berechnung der Kennwerte waren die Strömungsergebnisse der FSI-Simulationen. Der Einfluss der hydrodynamischen Parameter wurde über eine Variation der in den FSI-Simulation vorgegebenen Randbedingungen analysiert. Wie bereits in Kap. 6.7 erläutert, wurden als Randbedingung die zeitabhängigen Volumenstromkennlinien aus den Pulsduplikatormessungen verwendet. Folgende Parameter wurden aus Tab. 7 für die Untersuchungen ausgewählt:

- Herzfrequenz (HF)
- Systolendauer (SD)
- effektives Herzzeitvolumen (CO)
- mittlerer Aortaler Druck (MAP)

Für eine gezielte Untersuchung des Einflusses hydrodynamischer Parameter auf die Volumenstromkennlinien wurde ein Referenzdatensatz (Baseline) definiert. Ausgehend von diesem Baseline-Parametersatz wurde in den folgenden Analysen jeweils einer der vier Parameter variiert. Die übrigen hydrodynamischen Parameter entsprachen weiterhin den Baseline-Werten. Die Auswahl der Parametervariation wurde anhand der in Kap. 5.2 (Tab. 8) definierten (patho-)physiologischen Bedingungen getroffen, woraus sich die in Tab. 23 zusammengefassten Parametersätze ergaben.

Tab. 23: Parameterraum zur Analyse relevanter hydrodynamischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR.

| Bezeichnung | HF | CO | SD | MAP |
|----------------------------------|--------|-------------------------|-----|----------|
| (1) Baseline | 70 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 35% | 100 mmHg |
| (2) HF = 50 bpm | 50 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 35% | 100 mmHg |
| (3) HF = 90 bpm | 90 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 35% | 100 mmHg |
| (4) CO = 2,0 L min ⁻¹ | 70 bpm | 2,0 L min ⁻¹ | 35% | 100 mmHg |
| (5) CO = 3,5 L min ⁻¹ | 70 bpm | 3,5 L min ⁻¹ | 35% | 100 mmHg |
| (6) SD = 50% | 70 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 50% | 100 mmHg |
| (7) SD = 75% | 70 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 75% | 100 mmHg |
| (8) MAP = 80 mmHg | 70 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 35% | 80 mmHg |
| (9) MAP = 120 mmHg | 70 bpm | 5,0 L min ⁻¹ | 35% | 120 mmHg |

HF: Herzfrequenz; CO: effektives Herzzeitvolumen; SD: Systolendauer; MAP: mittlerer aortaler Druck

7.1.1 Identifikation relevanter hydrodynamischer Parameter auf die Strömungseigenschaften von TAVR im Herzkreislaufmodell

Die Auswahl des Parameterraumes für die Randbedingungen der FSI-Simulationen wurde auf Grundlage der Druck- und Volumenstromkennlinien getroffen, die mit dem hydrodynamischen Kreislaufmodell ermittelt wurden. Die Ergebnisse der Druck- und Volumenstromkennlinien, gemittelt über zehn aufeinanderfolgende Zyklen, sind in Abb. 64 bis Abb. 67 dargestellt. Die daraus quantifizierbaren Flussparameter aller Messungen sind in Tab. 24 zusammengefasst.

Der Einfluss der Herzfrequenz (HF) auf die Druck- und Volumenstrombedingungen ist in Abb. 64 in Abhängigkeit der normierten Zykluszeit innerhalb eines Herzzyklus dargestellt. Anhand der Volumenstromkennlinien ist eine geringfügige Verschiebung der Kennlinie zu höheren Werten und einem späteren Zeitpunkt des maximalen Volumenstroms im Zyklus bei ansteigender Herzfrequenz festzustellen. Das Auswurfvolumen und die Zeitdauer des Vorwärtsflusses werden mit ansteigender Herzfrequenz hingegen geringer, vgl. Tab. 24. Für den maximalen Volumenstrom ist ein leichter Anstieg bei höheren Herzfrequenzen zu verzeichnen. Große Unterschiede im Schließvolumen und der Regurgitationsfraktion sind nicht zu registrieren. Das Schließvolumen wird mit ansteigender Herzfrequenz gesenkt, die Regurgitationsfraktion indessen erhöht.

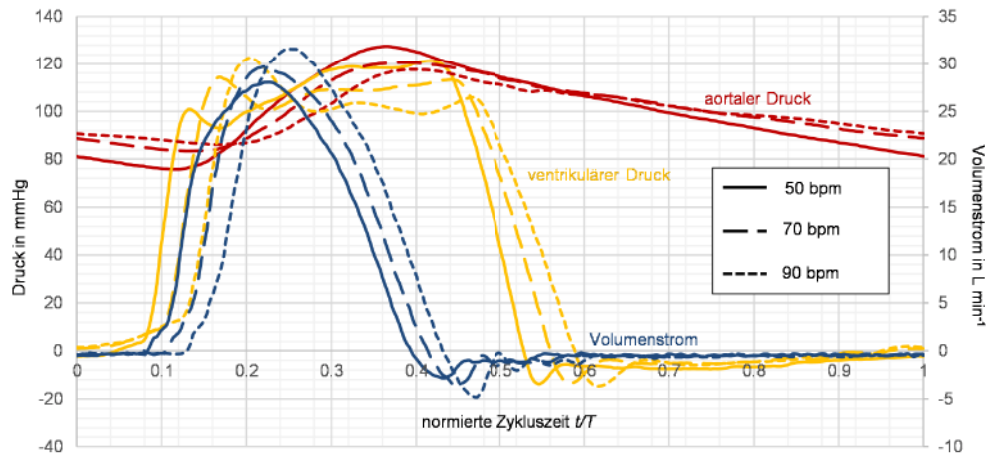


Abb. 64: Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien des verwendeten TAVR-Prototyps in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Herzfrequenzen (HF = 50 bpm, HF = 70 bpm, HF = 90 bpm).

Der Einfluss des effektiven Herzzeitvolumens (CO) auf die Druck- und Volumenstrombedingungen ist in Abb. 65 dargestellt. Während die Druckkennlinien nur geringfügige Unterschiede aufweisen, ist der Volumenstrom während der Auswurfphase bei einer höheren Effektivität des Herzzeitvolumens erwartungsgemäß erhöht. Demzufolge ist auch ein Anstieg des maximalen Volumenstroms zu verzeichnen, vgl. Tab. 24. Das Pump- und Auswurfvolumen musste für einen Anstieg des CO bei gleichbleibender Herzfrequenz und systolischer Zeitdauer proportional erhöht werden, vgl. Tab. 24. Die absolute Zeitdauer des Vorwärtsflusses sowie das Schließvolumen und die Regurgitationsfraktion wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

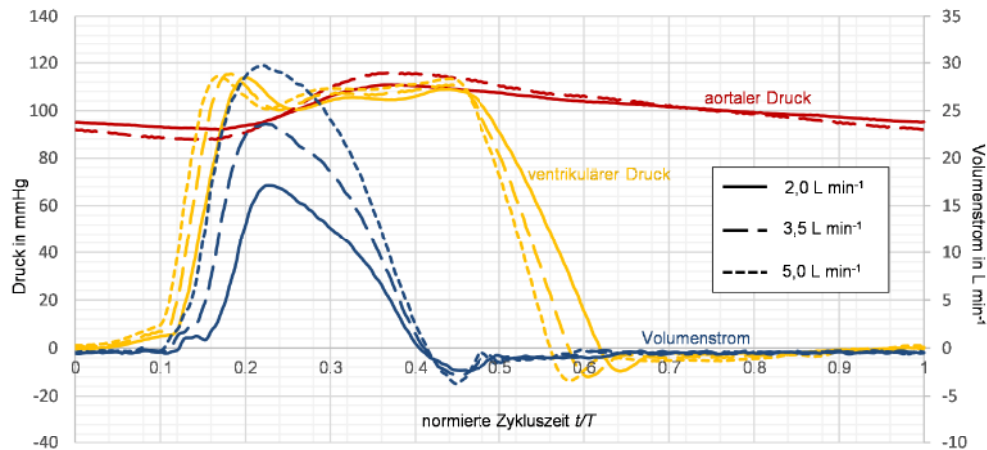


Abb. 65: Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien des verwendeten TAVR-Prototyps in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische effektive Herzzeitvolumen ($CO = 2,0 \text{ L min}^{-1}$, $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$, $CO = 5,0 \text{ L min}^{-1}$).

Die resultierenden Druck- und Volumenstrombedingungen aus der Variation des prozentualen Zeitanteils der Systole (Systolendauer, SD) bezogen auf die Gesamtzykluszeit ist in

Abb. 66 dargestellt. Sowohl für die Druck- als auch Volumenstromkennlinien sind erhebliche Unterschiede festzustellen. Aufgrund der längeren Systolendauer sinkt bei gleichbleibendem effektiven Herzzeitvolumen der maximale Volumenstrom, vgl. Tab. 24. Die absolute Zeitdauer des Vorwärtsflusses hingegen stieg mit höherem systolischem Zeitanteil an. Auf das Pump- und Auswurfvolumen hatte die Variation des systolischen Zeitanteils keinen Einfluss. Auch die für resultierenden Schließvolumen und die Regurgitationsfraktionen konnte keine Tendenz bei ansteigender Systolendauer registriert werden.

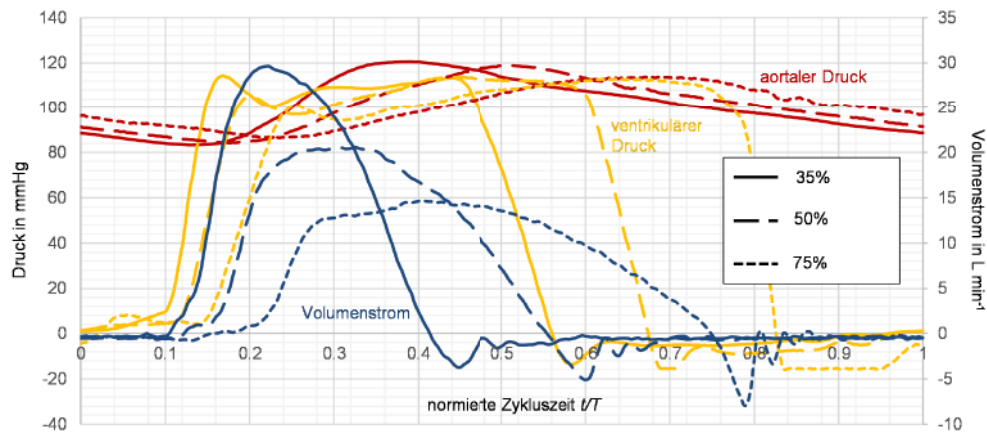


Abb. 66: Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien des verwendeten TAVR-Prototyps in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Anteile der systolischen Phase bezogen auf die Gesamtzykluszeit (SD = 35 %, SD = 50 %, SD = 75%).

Der Einfluss des mittleren aortalen Drucks (MAP) auf die Druck- und Volumenstrombedingungen ist in Abb. 67 dargestellt.

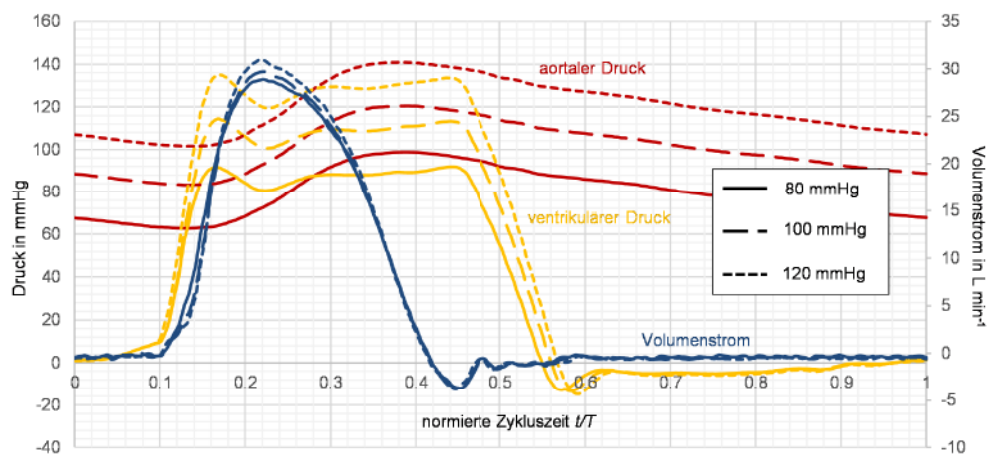


Abb. 67: Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien des verwendeten TAVR-Prototyps in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Werte des mittleren aortalen Drucks (MAP = 80 mmHg, MAP = 100 mmHg, MAP = 120 mmHg).

Während die Volumenstromkurve bei einer Variation der HF, des CO und der SD signifikante Veränderungen zeigte, ist die Volumenstromkurve für variierende Werte des mittleren aortalen Drucks nahezu identisch. Lediglich die absoluten Druckwerte variieren bei verschiedenen MAP. Die Druckdifferenz von aortalem zu ventrikulärem Druck ist jedoch für verschiedene MAP komparabel.

Da in den numerischen Simulationen ein Referenzdruck am Auslass vorgegeben wird, vgl. Kap. 3.1.1, wird nur eine Druckdifferenz zwischen Einströmbereich und Ausströmbereich berücksichtigt, sodass der absolute Druckwert keinen Einfluss auf die Ergebnisse der numerischen Simulation hat. Basierend auf diesen Erkenntnissen wird der Einfluss des mittleren aortalen Drucks auf das thrombogene Potential von TAVR nicht weiter betrachtet. Aus diesem Grund wurde auf eine detaillierte Betrachtung der Flussparameter in Abhängigkeit der MAP Variation verzichtet. Die beschriebenen Tendenzen der resultierenden Flussparameter wurden aus den in Tab. 24 zusammengefassten Parameterwerten abgeleitet.

Tab. 24: Ergebnisse der resultierenden Flussparameter aus den Pulsduplikatormessungen mit variierenden hydrodynamischen Parametern.

| | Baseline | HF = 50 bpm | HF = 90 bpm | CO = 2,0 L min ⁻¹ | CO = 3,5 L min ⁻¹ | SD = 50% | SD = 75% |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| Pumpvolumen in mL | 94,36 ±0,04 | 126,15 ±0,04 | 76,25 ±0,05 | 51,21 ±0,03 | 72,67 ±0,04 | 95,69 ±0,05 | 95,54 ±0,05 |
| Zeitdauer Vorwärtsfluss in ms | 0,267 ±0,001 | 0,375 ±0,000 | 0,205 ±0,001 | 0,244 ±0,001 | 0,257 ±0,010 | 0,373 ±0,001 | 0,485 ±0,001 |
| Auswurfvolumen in mL | 78,46 ±0,86 | 108,32 ±0,93 | 61,87 ±0,35 | 36,62 ±0,30 | 57,73 ±0,32 | 79,77 ±0,60 | 78,43 ±0,56 |
| Maximaler Volumenstrom in L min ⁻¹ | 29,68 ±0,29 | 28,04 ±0,39 | 31,57 ±0,24 | 17,12 ±0,21 | 23,57 ±0,18 | 20,60 ±0,33 | 14,66 ±0,25 |
| Schließvolumen in mL | 2,18 ±0,35 | 2,38 ±0,33 | 2,09 ±0,11 | 2,33 ±0,34 | 2,20 ±0,18 | 3,38 ±0,36 | 3,19 ±0,11 |
| Regurgitations- fraktion in % | 8,89 ±0,91 | 8,07 ±0,83 | 10,10 ±1,21 | 19,93 ±1,42 | 11,26 ±1,12 | 9,39 ±0,77 | 7,41 ±0,69 |

HF: Herzfrequenz; CO: effektives Herzzeitvolumen; SD: Systolendauer

Baseline Parametersatz: HF = 70 bpm, CO = 5,0 L min⁻¹, SD = 35%.

Der maximal auftretende Volumenstrom für jeden Parametersatz wurde außerdem ermittelt, um die vorliegenden Strömungsbedingungen auf eine strömungsmechanische Ähnlichkeit zu untersuchen. Dazu wurde die maximale Reynolds-Zahl Re_{max} , deren Definition bereits in Kap. 3.1.1 gegeben wurde, und die Womersley-Zahl Wo berechnet, vgl. Tab. 27. Die Womersley-Zahl wird verwendet, um eine dynamische Ähnlichkeit einer Strömung zu untersuchen. Quantifiziert wird sie durch das Verhältnis der instationären Trägheitskraft zur Reibungskraft:

$$Wo = \frac{D}{2} \sqrt{\frac{\omega \cdot \rho}{\eta}} \quad (7.1)$$

Die charakteristische Länge D wird, wie bei der Reynolds-Zahl, als Annulusdurchmesser D_0 definiert. Außerdem werden zur Berechnung der Wo -Zahl die Dichte ρ , die dynamische Viskosität η und die Frequenz der pulsatischen Strömung ω verwendet. Die maximale Reynolds-Zahl Re_{max} und die Wo -Zahl sind für alle Parametervariationen in Tab. 27 gezeigt. Eine Reynolds-ähnliche Strömung ist aufgrund der Ergebnisse bei variierenden hydrodynamischen Parametern nicht zu erwarten. Re_{max} verhält sich proportional zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des effektiven Herzzeitvolumens und umgekehrt proportional zu einem längeren systolischen Zeitanteil. Unterschiede der Wo -Zahl sind nur bei variierenden Herzfrequenzen zu verzeichnen. Dieses Ergebnis ist plausibel, da die Frequenz der pulsatischen Strömung bei unterschiedlichen HF verändert wird.

Tab. 25: Ergebnisse der resultierenden strömungsmechanischen Kennzahlen aus den Pulsduplikatormessungen mit variierenden hydrodynamischen Parametern zur Untersuchung der strömungsmechanischen Ähnlichkeit.

| | Baseline | HF = 50 bpm | HF = 90 bpm | CO = 2,0 L min ⁻¹ | CO = 3,5 L min ⁻¹ | SD = 50% | SD = 75% |
|-------------------------------------|----------|----------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|
| Q_{max} in L min ⁻¹ | 29,68 | 28,04 | 31,57 | 17,12 | 23,57 | 20,60 | 14,66 |
| u_{max} in m s ⁻¹ | 1,09 | 1,03 | 1,16 | 0,63 | 0,87 | 0,76 | 0,54 |
| Re_{max} | 7951,8 | 7515,7 | 8453,3 | 4586,5 | 6316,4 | 5516,8 | 3925,0 |
| Wo | 17,9 | 15,1 | 20,3 | 17,9 | 17,9 | 17,9 | 17,9 |

HF: Herzfrequenz; CO: effektives Herzzeitvolumen; SD: Systolendauer

Baseline Parametersatz: HF = 70 bpm, CO = 5,0 L min⁻¹, SD = 35%.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass drei von vier hydrodynamischen Parametern einen wesentlichen Einfluss auf die Volumenstromkennlinie innerhalb eines Herzzyklus und somit auf die für die FSI-Simulation verwendeten Randbedingungen haben. Eine strömungsmechanische Ähnlichkeit für verschiedene Parametersätze ist aber nicht zu erwarten. Insofern ist davon auszugehen, dass die Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR von diesen Parametern beeinflusst werden und dementsprechend Auswirkungen auf das thrombogene Potential von TAVR haben.

7.1.2 Einfluss hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR

Eine zentrale Hypothese dieser Arbeit war, dass das thrombogene Potential von TAVR von dem vorliegenden Geschwindigkeitsfeld und den daraus ableitbaren Kennzahlen abhängig ist. Aus diesem Grund wurden FSI-Simulationen zur Ermittlung des zeitabhängigen Geschwindigkeitsfeldes eines TAVR für die in Tab. 23 vorgestellten Parametersätze durchgeführt. Ziel der Analyse war es, relevante Herzparameter zu identifizieren, die einen entscheidenden Einfluss auf das thrombogene Potential von TAVR haben und dessen Berücksichtigung in zulassungsrelevanten Untersuchungen unerlässlich ist. Zunächst sind nachfolgend die Ergebnisse der FSI-Simulationen hinsichtlich der berechneten Geschwindigkeitsfelder mit den verschiedenen Randbedingungen für die HF, das CO und die SD dargestellt.

Wie erwartet zeigten die Ergebnisse der FSI-Simulationen ein hochgradig instationäres und dreidimensionales Strömungsverhalten, wie bspw. in Abb. 68 (A) anhand von Stromlinien dargestellt. Um TAVR-charakteristische Strömungstopologien und Unterschiede der Strömung bei verschiedenen Konfigurationen herauszustellen, ist in den folgenden Kapiteln die Strömung anhand der Mittelebene im Sinus und der Symmetrieebene, die die Strömung distal der TAVR-Attachments zeigt, dargestellt, vgl. Abb. 68 (B). Aufgrund der Symmetrieanahmen wurde die Symmetrieebene um 120° versetzt dargestellt, sodass ein Querschnitt durch die Aortenwurzel entsteht, vgl. Abb. 68 (C).

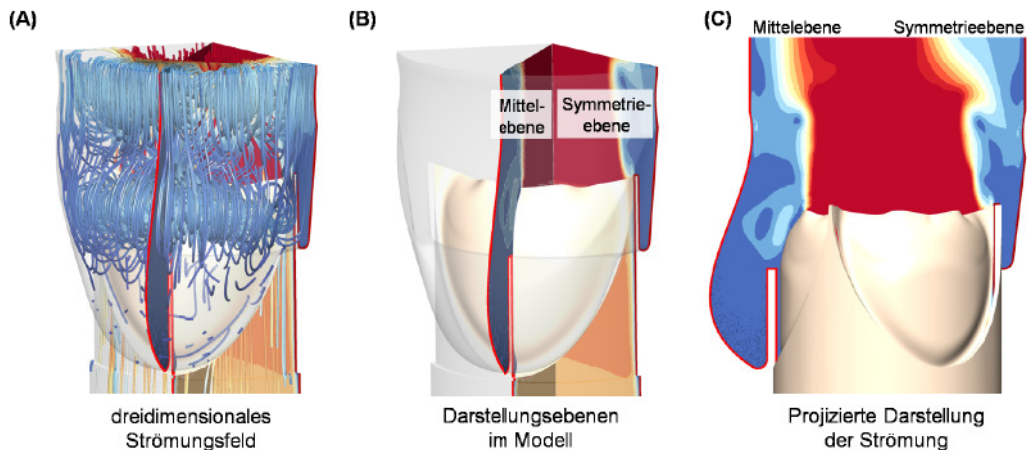


Abb. 68: Schematische Darstellung der verwendeten Ebenen zur Ergebnisdarstellung der FSI-Simulationen; (A) dreidimensionale Strömung anhand von Stromlinien, (B) Definierte Darstellungsebenen im Aortenwurzelsmodell (C) Ergebnisdarstellung als Querschnittebene des Aortenwurzelsmodells.

Qualitativer Vergleich der berechneten Geschwindigkeitsfelder für unterschiedliche Herzfrequenzen

Ein Vergleich der resultierenden Strömungsgeschwindigkeiten und -topologien im Umfeld des TAVR in Abhängigkeit verschiedener Herzfrequenzen ist in Ab. 69 dargestellt. Die Variation der Herzfrequenz erfolgte für drei unterschiedliche Parameterwerte: HF = 50 bpm; HF = 70 bpm; HF = 90 bpm. Die Geschwindigkeitsmagnitude ist farbskaliert dargestellt. Zudem zeigen uniform skalierte Geschwindigkeitsvektoren die vorliegende Strömungscharakteristik für drei verschiedene Zeitpunkte im Herzzyklus: (1) der Zeitpunkt unmittelbar nach der Öffnung der Klappentaschen, (2) der Zeitpunkt zu Beginn des Klappenschlusses und (3) der Zeitpunkt unmittelbar nach dem Klappenschluss. Um Unterschiede in der Strömungstopologie hervorzuheben, wurden Pfeile eingezeichnet, die charakteristische Strömungsphänomene der TAVR verdeutlichen.

Wie in Kap. 3.1.2 theoretisch beschrieben, bilden sich unmittelbar nach Öffnung der Klappentaschen sowohl distal der nativen Klappentaschen als auch distal der artifiziellen Klappentaschen Rezirkulationsgebiete bei allen untersuchten Herzfrequenzen aus, vgl. Abb. 69 1A - 1C. Die Lage der Rezirkulationsgebiete variiert bei unterschiedlichen HF zum Zeitpunkt

(1) in dem Abstand zu den artifiziellen Klappentaschen. Bei einer vergleichsweise geringen HF (50 bpm) ist der Abstand des Rezirkulationsgebietes zum TAVR höher komparativ zu höheren HF. Die Jet-Breite hingegen ist bei HF = 50 bpm erkennbar schmaler.

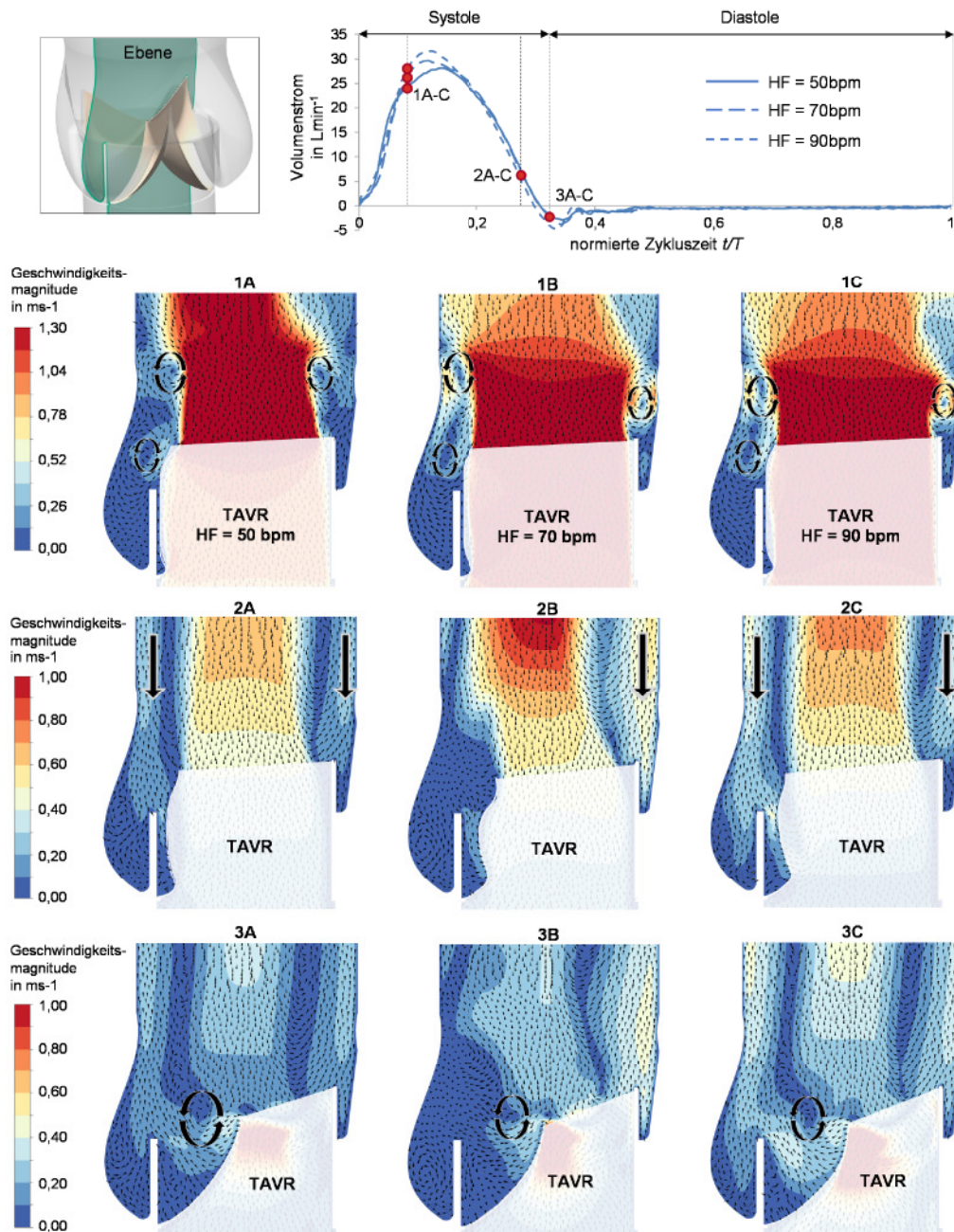


Abb. 69: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlichen Herzfrequenzen (50 bpm, 70 bpm, 90 bpm). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in einem Querschnitt der Aortenwurzel.

Zu Beginn des Schließprozesses ist weiterhin ein antegrades Strömungsprofil distal des TAVR zu identifizieren, vgl. Abb. 69 2A - 2C. Nahe der Gefäßwand, radial um den Vorwärtsflussbereich, hat sich ein Rückströmungsgebiet gebildet, das bei verschiedenen Herzfrequenzen

unterschiedlich ausgeprägt ist. Während bei HF = 50 bpm und HF = 90 bpm eine homogene Rückströmung über die gesamte Sinusbreite zu identifizieren ist, ist bei HF = 70 bpm eine höhere Rückströmung distal des Attachments der artifiziellen Klappentasche im Vergleich zu der Rückströmung in der Mitte des Sinus zu erkennen.

Eine vergleichbare Strömungstopologie liegt auch unmittelbar nach dem Klappenschluss vor, vgl. Abb. 69 3A - 3C. Während für HF = 50 bpm und HF = 90 bpm eine zentral im Sinus gelagerte Einströmung in den Neo-Sinus zu detektieren ist, könnte die Auswaschung bei HF = 70 bpm vielmehr durch die seitlich in den Neo-Sinus vorliegende Rückströmung distal der TAVR-Attachments bedingt sein.

Qualitativer Vergleich der berechneten Geschwindigkeitsfelder für unterschiedliche effektive Herzzeitvolumen

Die Variation des effektiven Herzzeitvolumens erfolgte für folgende drei Parameterwerte: $CO = 2,0 \text{ L min}^{-1}$; $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$; $CO = 5,0 \text{ L min}^{-1}$. Die berechneten Strömungsgeschwindigkeiten und -topologien bei der Durchströmung der TAVR Modelle sind zu ausgewählten Zeitpunkten im kardiologischen Zyklus (1-3) in Abb. 70 repräsentiert.

Zum Zeitpunkt (1) konnte für alle Herzzeitvolumen die charakteristische Wirbelbildung distal der nativen Klappentaschen sowie den artifiziellen Klappentaschen identifiziert werden, vgl. Abb. 70 1A - 1C. Mit steigendem effektiven Herzzeitvolumen ist der Wirbel distal der artifiziellen Klappentaschen mit größerem Abstand zu dem freien Rand der Klappentaschen in Hauptströmungsrichtung gelagert. Die Jet-Strömung weist erwartungsgemäß für erhöhte CO höhere Strömungsgeschwindigkeiten auf. Beide Beobachtungen sind auf den steileren Anstieg der Volumenstromkennlinien mit höherem CO zurückzuführen. Dementsprechend treten zu einem früheren Zeitpunkt im Herzzyklus bei $CO = 5,0 \text{ L min}^{-1}$ vergleichbare Volumenstromwerte gegenüber $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$ und $CO = 2,0 \text{ L min}^{-1}$ auf. Die Jet-Strömung ist zum gleichen Zeitpunkt im Herzzyklus (1) deswegen ausgeprägter.

Während der systolischen Phase bildet sich bei allen untersuchten CO ein längliches Rezirkulationsgebiet radial um die Jet-Strömung aus, das zu einer Rückströmung nahe der Gefäßwand führt. Während bei $CO = 2,0 \text{ L min}^{-1}$ und bei $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$ die Rückströmung ähnliche Strömungsgeschwindigkeiten aufweist, ist bei $CO = 5,0 \text{ L min}^{-1}$ eine höhere Rückströmung distal der TAVR-Attachment zu verzeichnen. Gleichzeitig ist die antegrade Hauptströmung mit steigendem CO zum gleichen Zeitpunkt im Herzzyklus höher.

Unmittelbar nach dem Klappenschluss ist für alle COs rezirkulierende Strömung unterschiedlicher Ausprägung im Neo-Sinus zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Rückströmung mittig im Neo-Sinus mit steigendem CO geringer wird. Die Rückströmung in den Neo-Sinus distal der TAVR-Attachments nimmt hingegen mit steigendem CO zu.

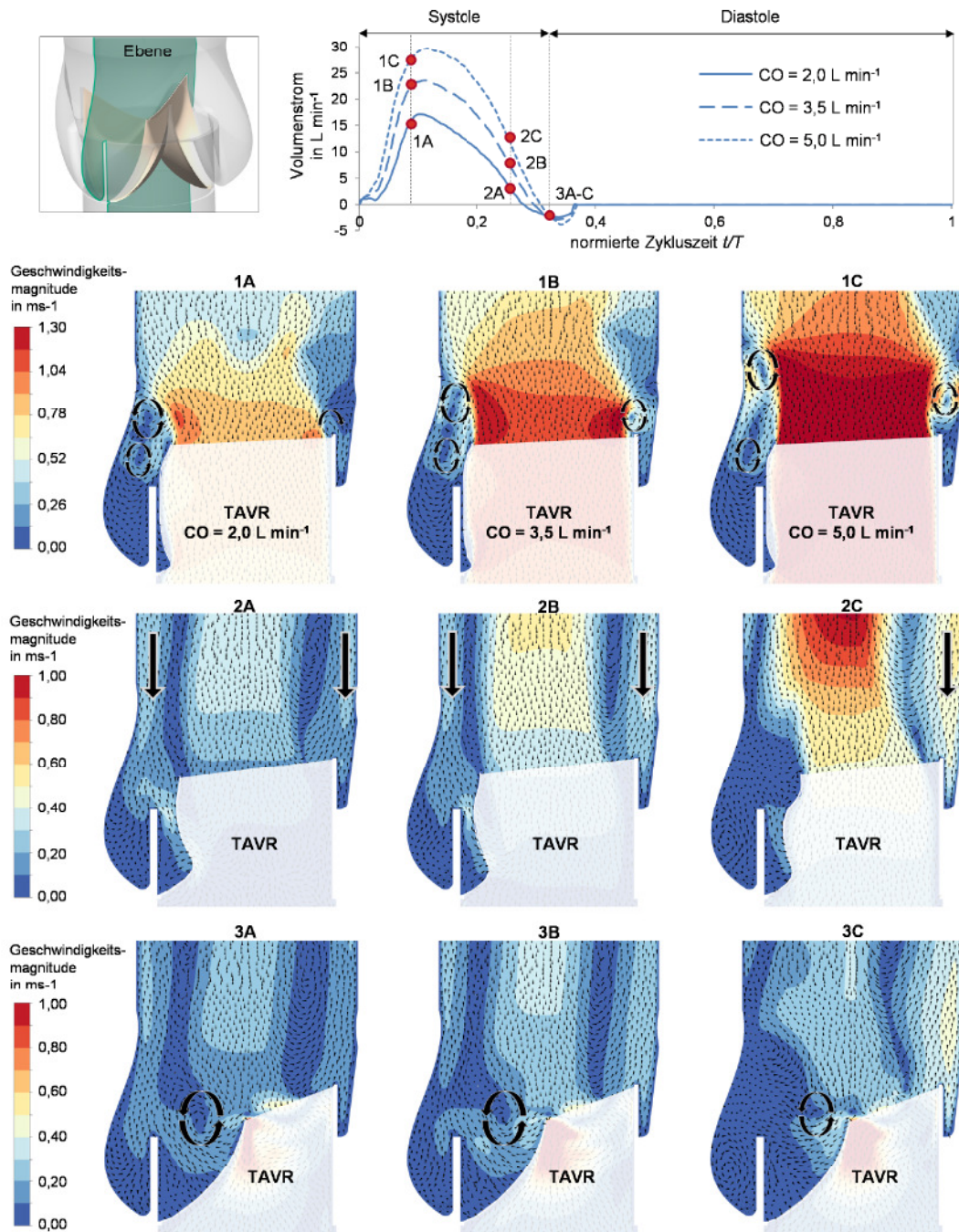


Abb. 70: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlichen effektiven Herzzeitvolumen (2,0 L min⁻¹, 3,5 L min⁻¹, 5,0 L min⁻¹). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in einem Querschnitt der Aortenwurzel.

Qualitativer Vergleich der berechneten Geschwindigkeitsfelder für unterschiedliche Systolendauern

Der Einfluss der Systolendauer (SD) auf das thrombogene Potential von TAVR wurde anhand drei unterschiedlicher prozentualer Anteile der Systolendauer untersucht. Dafür wurde

der prozentuale Anteil der Systole in Relation zu Gesamtzykluszeit definiert mit SD = 35%, SD = 50% und SD = 75%. Die resultierenden Strömungsgeschwindigkeiten und -topologien zu drei ausgewählten Zeitpunkten im Herzzyklus (1-3) sind in Abb. 71 dargestellt.

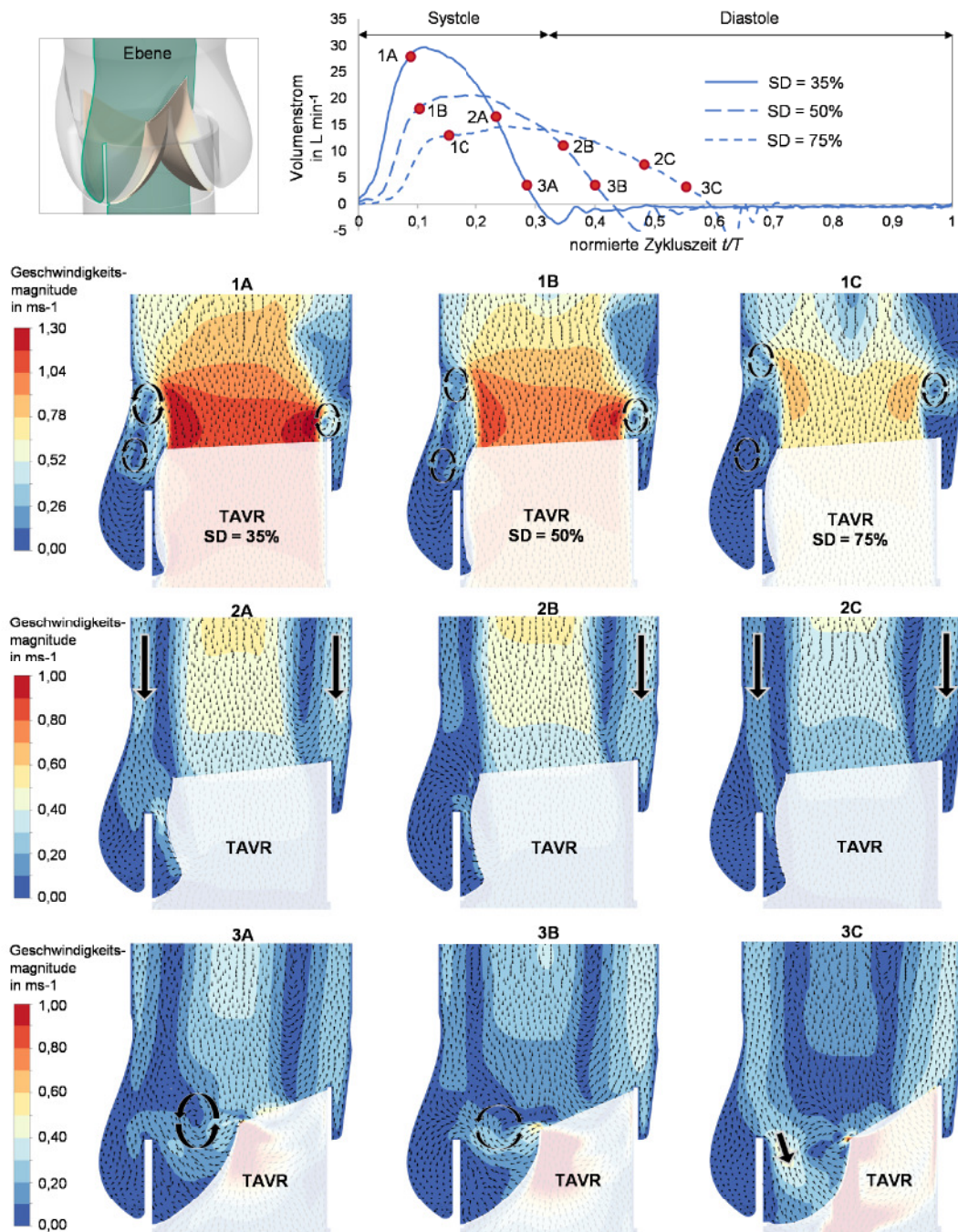


Abb. 71: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlich langen Systolendauern bezogen auf die gesamte Zykluszeit (35%, 50%, 75% Systole/Gesamtzykluszeit). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in einem Querschnitt der Aortenwurzel.

Für einen Vergleich der Ergebnisse ist zu beachten, dass im Gegensatz zu den vorher gezeigten Ergebnissen, die definierten Zeitpunkte (1-3) aufgrund der unterschiedlichen Systolendauern zu verschiedenen relativen Zeitpunkten im Herzzyklus auftraten. Der Vergleich der Ergebnisse anhand der dargestellten farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitudo ist dementsprechend zu den gleichen charakteristischen Merkmalen im Herzzyklus, nicht aber zwingend zur selben Zeit in Herzzyklus abgebildet. Die verwendeten Zeitpunkte sind in Abb. 71 mit roten Punkten in den Volumenstromkurven (SD = 35%: durchgehende Linie; SD = 50%: grob gestrichelte Linie; SD = 75%: fein gestrichelte Linie) hervorgehoben.

Unmittelbar nach der vollständigen Öffnung der Klappentasche sind wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Strömungsgeschwindigkeiten in der Jet-Strömung und der Lokalisation der Rezirkulationsgebiete zu registrieren. Wird eine längere systolische Phase simuliert, liegen geringere Strömungsgeschwindigkeiten in der Jet-Strömung vor. Dies ist auf den geringeren Volumenstrom während der systolischen Phase zurückzuführen, da das konstante Schlagvolumen bei einer längeren systolischen Phase auch über einen längeren Zeitraum ausgeworfen wird. Der Zeitpunkt der vollständigen Klappenöffnung ist hinsichtlich der normierten Zykluszeit für SD = 75% am spätesten. Wird die SD geringer, liegt der Zeitpunkt der vollständigen Klappenöffnung im Herzzyklus früher vor. Aus diesem Grund ist das Rezirkulationsgebiet distal der artifiziellen Klappentaschen für unterschiedliche SD ebenfalls unterschiedlich lokalisiert. Während sich das Rezirkulationsgebiet bei SD = 35% unmittelbar distal der Klappentaschen befindet, ist eine zirkulierende Strömung mit steigender SD weiter distal in der Aorta lokalisiert.

Die Strömungstopologie zu Beginn des Klappenschlusses zeigt für alle drei SD komparable Ergebnisse, wobei die antegraden Geschwindigkeiten bei geringeren SD noch höher sind. Die Rückströmung nahe der Gefäßwand ist jedoch in allen Ergebnissen ähnlich ausgeprägt. Der Zeitpunkt der vollständig geschlossenen Klappentasche zeigt für SD = 35% und SD = 50% die charakteristische zirkulierende Strömung im Neo-Sinus. Für SD = 75% ist hingegen mittig im Sinusbereich eine zentrale Rückströmung in den Neo-Sinus zu registrieren.

Insgesamt zeigt der qualitative Vergleich der auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und -topologien, dass eine Variation der hydrodynamischen Parameter (HF, CO und SD) und der daraus resultierenden Volumenstromrandbedingungen einen wesentlichen Einfluss auf die Strömung im Umfeld eines TAVR hat. Grundsätzlich konnten die charakteristischen Strömungseigenschaften, die in Kap. 3.1.2 beschrieben wurden, identifiziert werden. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass es sich um eine instationäre und komplexe Strömung handelt, für die keine allgemeinen Tendenzen bei der Variation hydrodynamischer Parameter ermittelt werden konnten. Aufgrund der Variation der auftretenden Strömungen für unterschiedliche hydrodynamische Parameter sind auch Unterschiede in den Thrombosekennwerten zu erwarten. Die Ergebnisse der Thrombosekennwerte werden im Folgenden eingehender untersucht.

Vergleich des Einflusses der hydrodynamischen Parameter auf die Scherbelastung in der Aortenwurzel

Zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR wurden in Kap. 3.3 zwei Kennwerte definiert, die Aspekte der Thrombozytenaktivierung und -aggregation modellieren. Sowohl der Kennwert $SITA$ als Vergleichsparameter für die Thrombozytenaktivierung als auch der Kennwert $rBRT$ als Vergleichsparameter für die Thrombozytenaggregation wurden definitionsgemäß aus dem vorliegenden orts- und zeitabhängigen Geschwindigkeitsfeld berechnet, vgl. Gl. 3.11 und Gl. 3.14. Um den Einfluss des Geschwindigkeitsfeldes auf die $SITA$ und $rBRT$ zu visualisieren, ist in Abb. 72 das Geschwindigkeitsfeld sowie die Verteilung von $SITA$ und BRT beispielhaft für den Baseline Parametersatz unmittelbar nach Klappenschluss im Querschnitt der Aortenwurzel dargestellt.

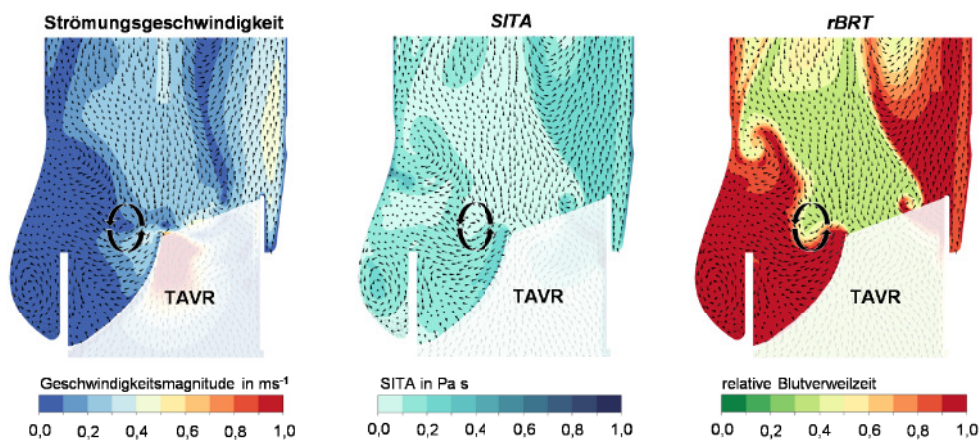


Abb. 72: Beispielhafte Darstellung der FSI-Simulationsergebnisse zur Berechnung der thrombosebewertenden Kennzahlen ($SITA$ und $rBRT$) in Abhängigkeit der zeit- und ortsabhängigen Strömungsgeschwindigkeit.

Aus der orts- und zeitabhängigen Verteilung von $SITA$ und BRT wurden Vergleichskennzahlen abgeleitet, die eine Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den hydrodynamischen Parametervariationen ermöglichten. Mit dem $SITA$ -Wert konnte ein Vergleich der auftretenden Scherspannungen bei der Durchströmung der TAVR sowie die durch Konvektion beeinflusste Verteilung von Fluid mit erhöhter Scherbelastung in der Aortenwurzel nach einem Herzzyklus berechnet werden. Als Vergleichskennzahl wurde der gemittelte $SITA$ -Wert im Neo-Sinus ($SITA_{NeoS}$) für alle hydrodynamischen Parametervariationen berechnet. Die gemittelten $SITA_{NeoS}$ -Werte nach einem Herzzyklus sind in Abb. 73 dargestellt.

Bei einer konstanten HF und SD ist für ein ansteigendes CO eine erhöhte Scherbelastung im Neo-Sinus zu verzeichnen. In der Baseline Simulation ($CO = 5,0 \text{ L min}^{-1}$) lag die mittlere Scherbelastung des Fluids im Neo-Sinus mit $SITA_{NeoS} = 0,279 \text{ Pa s}$ am höchsten im Vergleich zu einer minimal geringeren Scherbelastung bei $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$ mit einem Wert von $SITA_{NeoS} = 0,276 \text{ Pa s}$. Die FSI-Simulation mit einem $CO = 2,0 \text{ L min}^{-1}$ führte zu einem geringeren Wert gegenüber den anderen beiden Konfigurationen von $SITA_{NeoS} = 0,244 \text{ Pa s}$.

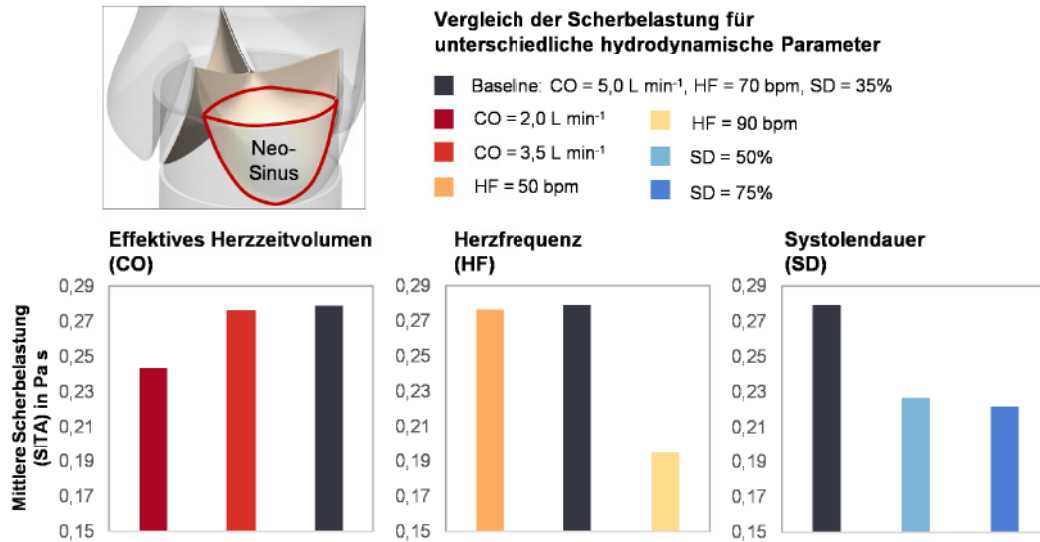


Abb. 73: Ergebnisse der mittleren Scherbelastung ($SITA_{NeoS}$) im Neo-Sinus für die untersuchten hydrodynamischen Parameter. Ein hoher Wert steht für eine erhöhte Scherbelastung und somit ein erhöhtes thrombogenes Potential.

Eine Variation der Herzfrequenz zeigte ebenfalls die höchste Scherbelastung in der Baseline Simulation. Für eine Herzfrequenz von HF = 50 bpm wurde eine mittlere Scherbelastung von $SITA_{NeoS} = 0,277$ Pa s berechnet, die nur marginal geringer als die in der Baseline Simulation ist. Das Ergebnis der Scherbelastung für HF = 90 bpm betrug $SITA_{NeoS} = 0,195$ Pa s. Da die SITA-Werte aus den vorliegenden lokalen Scherspannungen und deren Expositionszeit auf das Fluid berechnet wurde, ist dieses Ergebnis plausibel. Bei einer höheren Re_{max} für höhere HF sind auch höhere Scherspannungen im Fluid zu erwarten. Die kürzere Expositionszeit, aufgrund der kürzeren Zyklusdauer, reduzierte den akkumulierten Vergleichswert. Eine niedrigere Herzfrequenz führt hingegen zu einer geringeren Re_{max} , vgl. Tab. 24, aber auch zu einer längeren absoluten Expositionszeit der Scherspannungen auf das Fluid.

Die Scherbelastung bei höheren systolischen Zeitanteilen sinkt gegenüber der Baseline Simulation (SD = 35%). Dabei sind zwischen einem systolischen Anteil von SD = 50% und SD = 75% nur marginale Unterschiede festzustellen (SD = 50%: $SITA_{NeoS} = 0,227$ Pa s vs. SD = 75%: $SITA_{NeoS} = 0,222$ Pa s). Für die höheren systolischen Zeitdauern wurde bei gleichbleibenden Auswurfvolumen ein geringerer Volumenstrom im Vergleich zu den Baseline Ergebnissen gemessen, weshalb auch eine geringere Scherbelastung nach einem Herzzyklus plausibel ist.

Vergleich des Washout in der Aortenwurzel für die verschiedenen Parametersätze

Wie bereits in Kap.2.3 erläutert, ist nicht nur die Thrombozytenaktivierung ein elementarer Faktor bei der Entstehung einer Thrombose, sondern auch die Thrombozytenaggregation. Deswegen wurde in Kap. 3.3 neben dem $SITA$ -Wert auch ein Kennwert für die Thrombozytenaggregation bzw. das damit assoziierte Washout im Neo-Sinus definiert.

Die Quantifizierung des Washout wurde anhand der Blutverweilzeit (BRT) durchgeführt. Um einen validen Vergleich der hydrodynamischen Parameter zu realisieren, wurde die Blutverweilzeit auf die Gesamtdauer des Herzzyklus normiert (r_{BRT}) und Fluidregionen mit erhöhter Blutverweilzeit mittels eines Schwellenwertes $r_{BRT} > 0,999$ identifiziert. Die daraus resultierenden Fluidvolumen mit erhöhter BRT wurden am Ende des Herzzyklus berechnet ($V_{r_{BRT}}$) und auf das Volumen des Neo-Sinus normiert (V_{NeoS}):

$$r_{BRT} = \frac{V_{r_{BRT}}}{V_{NeoS}}. \quad (7.2)$$

Die Neo-Sinus Region ist von besonderem Interesse für die Entstehung einer subklinischen Klappenthrombose, da dort der Ursprung einer hypoattenuierenden Verdickung der artifiziellen Klappentaschen lokalisiert wurde, vgl. Kap. 2.3. Die aus der Analyse hervorgehenden prozentualen Anteile des Fluids mit erhöhter BRT im Neo-Sinus sind für alle Parametersätze in Abb. 74 dargestellt.

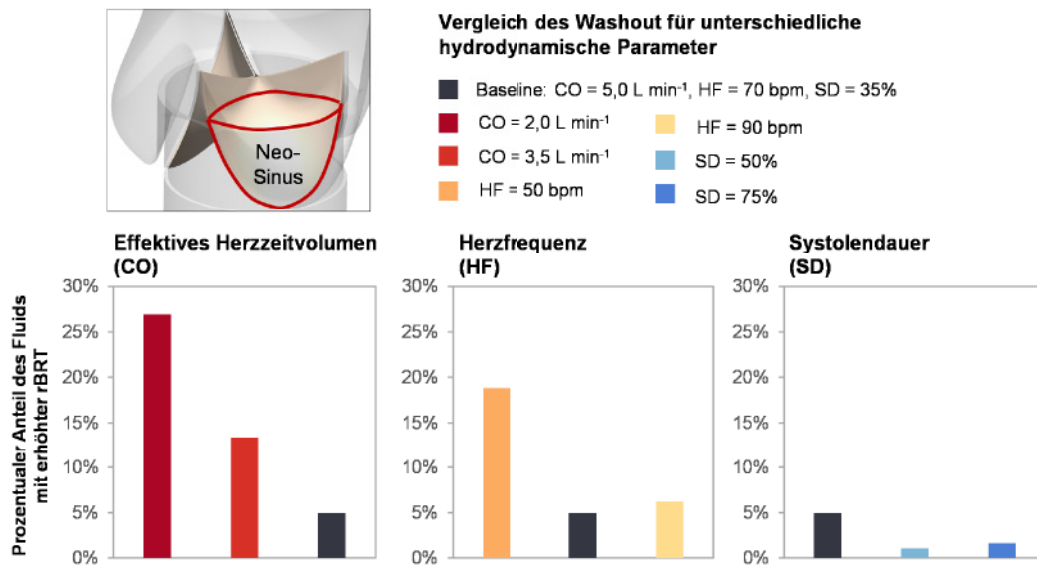


Abb. 74: Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit in Relation zu dem Fluidvolumen des Neo-Sinus für die unterschiedlichen untersuchten hydrodynamischen Parameter. Ein hoher Wert steht für ein geringes Washout und somit ein erhöhtes thrombogenes Potential.

Der prozentuale Anteil mit erhöhter BRT im Neo-Sinus verhält sich indirekt proportional zu einem ansteigenden CO: CO = 2,0 L min⁻¹: $r_{BRT} = 26,9\%$; CO = 3,5 L min⁻¹: $r_{BRT} = 13,4\%$; CO = 5,0 L min⁻¹: $r_{BRT} = 5,0\%$. Eine HF von 70 bpm ergab bei dem Vergleich unterschiedlicher Herzfrequenzen den geringsten Wert für r_{BRT} (5,0%). Sowohl eine niedrigere als auch eine höhere HF führten zu höheren prozentualen Anteilen von $V_{r_{BRT}}$ im Neo-Sinus. Der Anteil für HF = 50 bpm ist mit $r_{BRT} = 18,8\%$ jedoch bedeutend höher gegenüber $r_{BRT} = 6,2\%$ bei einer HF von 90 bpm. Ein nicht proportionales Verhalten zwischen Herzfrequenz und

Washout könnte durch eine modifizierte Klappenkinematik in Kombination mit den vorliegenden Strömungstopologien begründet werden. Wie in Abb. 69 zu erkennen, ist die Rückströmung in den Sinusbereich für HF = 50 bpm und HF = 90 bpm zentral im Sinus lokalisiert, währenddessen die Rückströmung bei HF = 70 bpm an den Kommissurpunkten der artifiziellen Klappentaschen registriert wurde. Dies führt zu einer modifizierten Wirbelbildung, die das Washout im Neo-Sinus begünstigen könnte. Die Differenzen in den vorliegenden Strömungsgeschwindigkeiten in der Rückströmung unmittelbar nach dem Schließprozess, vgl. Abb. 69 3A und 3C, könnten im Zusammenhang mit dem kleinen prozentualen Anteil hoher BRT bei HF = 90 bpm gegenüber HF = 50 bpm stehen.

Die Veränderung des systolischen Zeitanteils (SD) im Zyklus führte generell zu sehr geringen Fluidvolumen mit erhöhter BRT im Neo-Sinus. Dies begründet sich durch die längeren Phasen, in denen die artifiziellen Klappentaschen in einem geöffneten Zustand sind und das Volumen des Neo-Sinus minimal ist.

7.1.3 Fazit zur Untersuchung des Einflusses hydrodynamischer Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR

Zur Untersuchung relevanter hydrodynamischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR wurde zunächst ein Parameterraum mit neun verschiedenen Parametersätzen definiert. Die Parametersätze bestanden jeweils aus vier hydrodynamischen Parametern, von denen in jedem Parametersatz jeweils nur einer variiert wurde. Die restlichen Parameter wurden im Vergleich zum Baseline Parametersatz konstant gehalten. Der Einfluss der Parametervariation auf die strömungsmechanischen Ergebnisse des TAVR wurde mit dem hydrodynamischen Kreislaufmodell untersucht. Die resultierenden Druck- und Volumenstromkennlinien sowie relevante Ergebnisse der Flussparameter wurden anschließend miteinander verglichen und eine Vorauswahl der Einflussfaktoren getroffen. Als Parameter mit einem wesentlichen Einfluss auf die Strömungseigenschaften im Herzzyklus wurden die Herzfrequenz (HF), das effektive Herzzeitvolumen (CO) und der systolische Zeitanteil im Gesamtherzzyklus (SD) identifiziert. Insbesondere der Vergleich strömungsmechanischer Ähnlichkeitskennzahlen (*Re*-Zahl und *Wo*-Zahl) wies auf strömungsmechanisch nicht ähnliche Strömungen bei variierenden hydrodynamischen Parametern hin, sodass Differenzen in den zu berechnenden Geschwindigkeitsfeldern sowie der Strömungstopologie während eines Herzzyklus erwartet wurden. Insgesamt wurden sieben FSI-Simulationen eines Herzzyklus mit unterschiedlichen Randbedingungen durchgeführt und deren Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Geschwindigkeitsfelder als auch der Kennzahlen für die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ($SITA_{NeoS}$ und τ_{BRT}) verglichen.

Ein Vergleich des Washout zeigte erhebliche Unterschiede in den prozentualen Anteilen des Fluidvolumens mit erhöhter BRT im Neo-Sinus für die untersuchten hydrodynamischen Parameter. Dementsprechend sind insbesondere das effektive Herzzeitvolumen (CO) und die Herzfrequenz (HF) relevante Einflussfaktoren auf das Washout.

Ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich des CO wurde in Analysen von Kumar et al. festgestellt, in denen die Identifikation von Bereichen mit geringem Washout allerdings anhand eines Schwellenwertes für sehr geringe Geschwindigkeiten quantifiziert wurde [188]. Die Analyse der Scherbelastung zeigte ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse für die verschiedenen Parametersätze. Eine erhöhte Scherbelastung lag insbesondere bei einem ansteigenden CO und einer geringeren HF vor. Eine Erhöhung des systolischen Zeitanteils gegenüber der Baseline führte zu einer Reduktion der Scherbelastung. Der Ansatz der akkumulierten Scherbelastung innerhalb eines Herzzyklus wurde bereits von Piatti et al. mit einer FSI-Simulation berechnet [263]. Die Arbeitsgruppe verwendete aber virtuelle Partikel deren Scherhistorie anhand von Bahnlinien berechnet wurde. Die Scherbelastung der Partikel im gesamten Fluid lag im Mittelwert bei 0,114 Pa s und im Maximum bei 0,387 Pa s. Die verwendeten hydrodynamischen Parameter waren vergleichbar mit dem Baseline FSI-Modell der vorliegenden Untersuchung. Mit dem im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Ansatz zur Bewertung der Thrombozytenaktivierung konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Zur objektiven Vergleichbarkeit des thrombogenen Potentials von TAVR bei einer Variation der hydrodynamischen Parameter wurden die Kennwerte des Washouts und der Scherbelastung miteinander korreliert. Weil für die vorgestellten Kennzahlen r_{BRT} und $SITA_{NeoS}$ nur begrenzt Referenzwerte in der Literatur vorlagen, wurden die Ergebnisse relativ zueinander verglichen. Der höchste auftretende Wert für r_{BRT} und $SITA_{NeoS}$ wurde als Maximalwert mit dem Wert »1« definiert. Die weiteren ermittelten Kennzahlen wurden in Relation zu dem Maximalwert mit einem Wert zwischen »0« und »1« bestimmt. Dieses Verfahren wurde für beide Kennzahlen durchgeführt und die resultierenden Vergleichskennzahlen miteinander addiert, sodass ein Wert zwischen »0« (geringes thrombogenes Potential) und »2« (hohes thrombogenes Potential) ermittelt wurde. Die Bewertung des Einflusses der hydrodynamischen Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR ist in Tab. 26 zusammengefasst.

Tab. 26: Ergebnisse der Bewertungskennzahlen für BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential von TAVR zwischen »0« und »2«, wobei »2« ein hohes thrombogenes Potential bedeutet.

| Parametersatz | Vergleichskennzahl BRT | Vergleichskennzahl SITA | thrombogenes Potential |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Baseline | 0,18 | 1,00 | 1,18 |
| HF = 50 bpm | 0,70 | 0,99 | 1,69 |
| HF = 90 bpm | 0,23 | 0,70 | 0,93 |
| CO = 2,0 L min ⁻¹ | 1,00 | 0,87 | 1,87 |
| CO = 3,5 L min ⁻¹ | 0,50 | 0,99 | 1,43 |
| SD = 50% | 0,04 | 0,79 | 0,83 |
| SD = 75% | 0,06 | 0,79 | 0,86 |

HF: Herzfrequenz; CO: effektives Herzzeitvolumen; SD: Systolendauer

Baseline Parametersatz: HF = 70 bpm, CO = 5,0 L min⁻¹, SD = 35%.

Zusammenfassend konnte ein Einfluss auf das thrombogene Potential von TAVR bei variierenden hydrodynamischen Parametern identifiziert werden. Von regulatorischer Seite aus wurde bislang nur eine Untersuchung mit verschiedenen CO bei der Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR gefordert [15]. Für die Herzfrequenz und den systolischen Anteil sind die Baseline-Werte empfohlen. Aus den im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Erkenntnissen ist auch die Herzfrequenz ein relevanter hydrodynamischer Parameter, der sowohl das Washout als auch die Scherbelastung im Neo-Sinus bedeutend beeinflusst. Es wird vorgeschlagen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR mindestens zwei Parametersätze zu definieren, die sowohl ein Baseline-Modell, als auch ein Worst-Case-Szenario abbilden. Aufgrund der Ergebnisse des thrombogenen Potentials bei variierendem CO wird eine Anpassung des Baseline Modells empfohlen. Die beiden vorgeschlagenen Parametersätze sind in Tab. 27 dargestellt.

Tab. 27: Aus den Untersuchungen abgeleitete hydrodynamische Parametersätze zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR mit einem Baseline und einem Worst-Case Parametersatz.

| Szenario | CO | HF | SD |
|------------|-------------------------|--------|-----|
| Baseline | 3,5 L min ⁻¹ | 70 bpm | 35% |
| Worst-Case | 2,0 L min ⁻¹ | 50 bpm | 35% |

HF: Herzfrequenz; CO: effektives Herzzeitvolumen; SD: Systolendauer

7.2 Untersuchung geometrischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR

Für die Untersuchung und Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ist nicht es nicht nur essenziell geeignete Herzparametersätze zu definieren, die prothrombotische Szenarien abbilden. Gleichmaßen relevant sind geometrische Faktoren des Klappentaschen-designs von TAVR, um die Sicherheit und Effektivität hinsichtlich des thrombogenen Potentials zu fördern. Dies soll im folgenden Abschnitt untersucht werden. Ziel war es, Empfehlungen für TAVR Konfigurationen abzuleiten und relevante geometrische Aspekte für das Thromboserisiko von TAVR zu identifizieren. Entsprechend der bislang publizierten klinischer Analysen wurden die folgenden geometrischen Einflussfaktoren auf die Thrombose-neigung von TAVR identifiziert, die detaillierter untersucht wurden [83, 307, 308]:

- die Höhe der artifiziellen Klappentaschen (siehe Kap. 7.2.1),
- die Implantationshöhe der artifiziellen Klappentaschen (siehe Kap. 7.2.2),
- die rotatorische Ausrichtung der artifiziellen Klappentaschen (siehe Kap. 7.2.3).

7.2.1 Einfluss der artifiziellen Klappentaschenhöhe auf das thrombogene Potential von TAVR

Der Einfluss der Klappentaschenhöhe auf das thrombogene Potential von TAVR wurde mit drei verschiedenen TAVR-Modellen untersucht, die die Klappentaschenhöhen $h_k = 12,0$ mm, $h_k = 15,5$ mm und $h_k = 19,0$ mm aufweisen, vgl. Abb. 75. Die Klappentaschenhöhe wurde definiert über den Abstand der basalen Klappenansätze der artifiziellen Klappentaschen zu den Kommissurpunkten der TAVR. Der basale Ansatz der Klappentasche aller TAVR-Modelle wurde auf Höhe der Annulusebene platziert ($y = 0$ mm). Für alle FSI-Simulationen wurde der zeitabhängige Volumenstrom aus den Pulsduplikatormessungen mit dem neu definierten Baseline-Parametersatz als Randbedingung am Einlass verwendet.

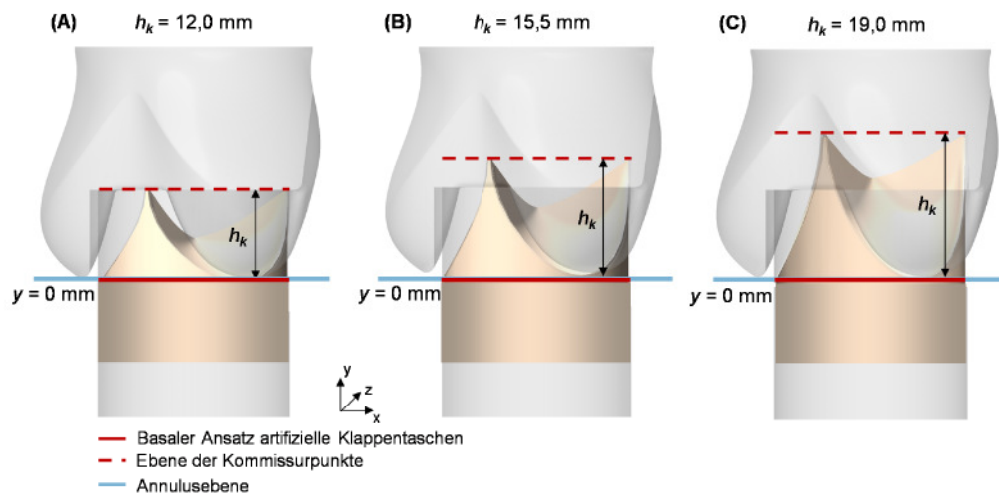


Abb. 75: Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen verschiedener Klappentaschenhöhen von TAVR Klappentaschen (A) $h_k = 12,0$ mm, (B) $h_k = 15,5$ mm und (C) $h_k = 19,0$ mm für die das thrombogene Potential bestimmt wurde.

Die aus den numerischen Simulationen des Herzzyklus resultierenden Strömungsgeschwindigkeiten sind für die verschiedenen Klappentaschenhöhen in Abb. 76 dargestellt.

Aufgrund der identischen strömungsinduzierenden Randbedingung für alle drei Modelle, wurden die Ergebnisse zu gleichen Zeitpunkten im Herzzyklus verglichen. Zu dem Zeitpunkt (T1) sind in allen Konfigurationen charakteristische Rezirkulationsgebiete distal der artifiziellen Klappentaschen zu erkennen. Für die kürzesten artifiziellen Klappentaschen ($h_k = 12,0$ mm) befindet sich der freie Rand der artifiziellen Klappentaschen und der der nativen Klappentaschen auf der gleichen Höhe, weshalb sich nur ein Rezirkulationsgebiet distal beider Klappentaschen bildet. Die beiden höheren Konfigurationen weisen jeweils ein kleines Rezirkulationsgebiet distal der nativen Klappentaschen auf, das sich während der Öffnungsphase der Klappentaschen aufgrund der Verdrängung des Fluids im Neo-Sinus durch den Öffnungsvorgang der artifiziellen Klappentaschen bildet. Ein weiteres größeres Rezirkulationsgebiet bildet sich distal der artifiziellen Klappentaschen aufgrund der Scherschicht zwischen der freien Jet-Strömung aus dem TAVR und der verhältnismäßig

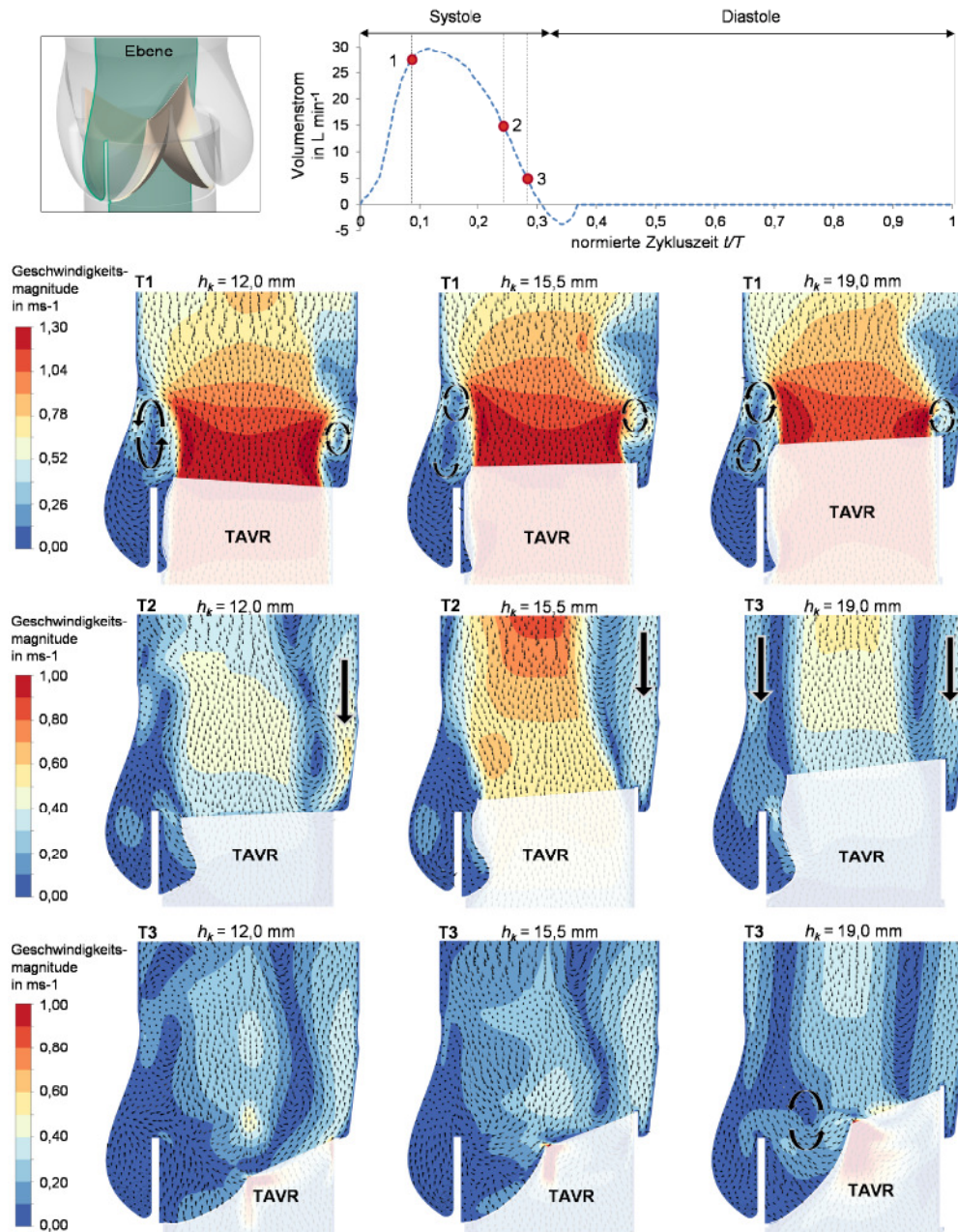


Abb. 76: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen von TAVR mit unterschiedlichen Klappentaschenhöhen (h_k : 12,0 mm, 15,5 mm, 19,0 mm). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in einem Querschnitt der Aortenwurzel.

langsamen Strömung in der Aortenwurzel. Zu dem Zeitpunkt (T2) ist bei allen Klappentaschenhöhen eine antegrade Strömung zu identifizieren, die für die mittlere Klappentaschenhöhe $h_k = 15,5$ mm die höchsten Strömungsgeschwindigkeiten zeigt. Während das Strömungsfeld für $h_k = 19,0$ mm eine gleichmäßige Rückströmung mittig im Sinus und distal der TAVR-Attachments aufweist, ist für $h_k = 12,0$ mm vorrangig eine Rückströmung distal der TAVR-Attachments zu lokalisieren. Die Strömung der kürzesten Klappentasche ist durch

eine geringere antegrade Strömung dafür aber eine erhöhte Rückströmung distal der TAVR-Attachments charakterisiert. Zudem ist zum Zeitpunkt (T2) der Schließvorgang des niedrigen Klappentaschenmodells gegenüber den anderen beiden Modellen mit einer höheren Klappentasche leicht fortgeschritten.

Unmittelbar nach Ende des Schließvorgangs (T3) ist nur in dem Geschwindigkeitsfeld der Klappentaschenhöhe $h_k = 19,0$ mm ein Rezirkulationsgebiet mittig im Neo-Sinus zu erkennen. Sowohl für das Modell $h_k = 12,0$ mm als auch $h_k = 15,5$ mm ist eine Rückströmung seitlich in den Neo-Sinus distal der Klappentaschenattachments zu identifizieren.

Für die TAVR-Modelle mit unterschiedlichen Höhen der artifiziellen Klappentaschen wurden ebenfalls beide Kennzahlen bestimmt, mit denen das thrombogene Potential der TAVR-Modelle bewertet wurde. In Abb. 77 sind sowohl der prozentuale Anteil der Fluidvolumen mit erhöhter Blutverweilzeit in Relation zu dem Neo-Sinus Volumen (r_{BRT}) sowie die gemittelten Werte für den Kennwert der scherinduzierten Thrombozytenaktivierung im Neo-Sinus ($SITA_{NeoS}$) abgebildet.

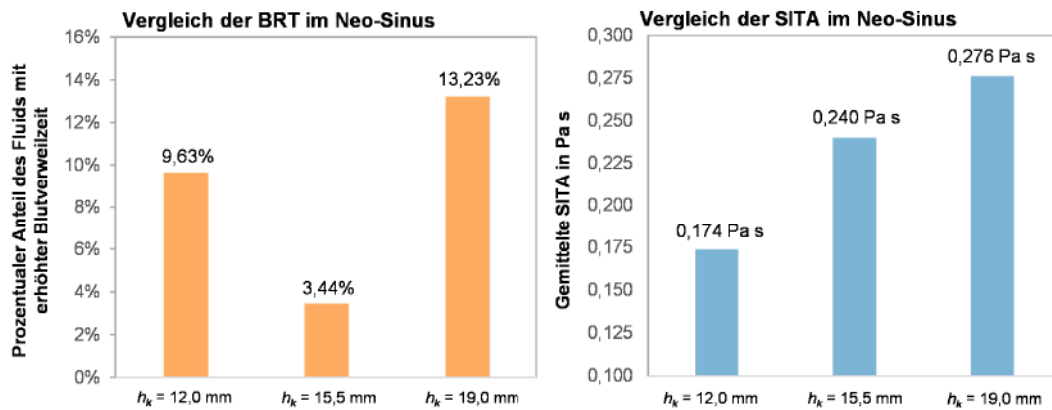


Abb. 77: Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit in Relation zum Neo-Sinus r_{BRT} (links) und der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus $SITA_{NeoS}$ (rechts) für unterschiedliche Klappentaschenhöhen der artifiziellen Klappentaschen. Ein hoher Wert steht jeweils für ein geringes Washout bzw. für eine hohe Scherbelastung und somit für ein erhöhtes thrombogenes Potential der TAVR.

Ein nahezu vollständiges Washout trat bei dem TAVR-Modell mit der mittleren Klappentaschenhöhe auf ($h_k = 15,5$ mm). Mit 3,64% Fluidvolumen mit erhöhter BRT im Neo-Sinus ist nur ein sehr geringer prozentualer Anteil des Neo-Sinus einem erhöhten thrombogenen Potential ausgesetzt. Fast das dreifache Fluidvolumen mit erhöhter BRT erzielte das TAVR-Modell mit einer Klappentaschenhöhe von $h_k = 12,0$ mm ($r_{BRT} = 9,63\%$). Den höchsten prozentualen Anteil erhöhter BRT im Neo-Sinus weist das TAVR-Modell mit einer Klappentaschenhöhe von $h_k = 19,0$ mm auf $r_{BRT} = 13,23\%$.

Für die Scherbelastung ist eine erkennbare Tendenz zwischen der Klappentaschenhöhe und der wirkenden Scherbelastung zu identifizieren. Die niedrigste Klappentasche generierte die geringste mittlere SITA im Neo-Sinus $SITA_{NeoS} = 0,174$ Pa s. Das TAVR-Modell mit der

höchsten Klappentasche hingegen wies den höchsten $SITA_{NeoS}$ Wert von 0,276 Pa s auf. Für das TAVR-Modell mit einer Klappentaschenhöhe von $h_k = 15,5$ mm wurde eine mittlere Scherbelastung im Neo-Sinus von $SITA_{NeoS} = 0,240$ Pa s berechnet.

Werden beide Kennwerte (r_{BRT} und $SITA_{NeoS}$) in die Bewertung des thrombogenen Potentials der TAVR-Modelle mit unterschiedlichen Klappenhöhen mit einbezogen, ergibt sich ein Vergleichswert für das thrombogene Potential, der zwischen »0« und »2« liegt. In der Bewertung entspricht der Wert »0« einem niedrigen thrombogenen Potential und demzufolge der Wert »2« einem hohen thrombogenen Potential. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass es sich um Vergleichswerte handelt, die sich relativ zueinander verhalten und nicht absolut mit den weiteren geometrischen Parameteruntersuchungen verglichen werden können.

Das thrombogene Potential der drei TAVR-Modelle mit verschiedenen Klappentaschenhöhen ist in Tab. 28 gezeigt. Das geringste thrombogene Potential wies eine Klappentaschenhöhe von $h_k = 15,5$ mm auf. Da das TAVR-Modell mit einer Klappentaschenhöhe von $h_k = 19,0$ mm sowohl für SITA als auch für BRT den höchsten Wert zeigte, wurde das thrombogene Potential mit dem Höchstwert »2« bewertet.

Tab. 28: Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential.

| Parametersatz | Vergleichskennzahl BRT | Vergleichskennzahl SITA | thrombogenes Potential |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Klappenhöhe h_k : 12,0 mm | 0,73 | 0,63 | 1,36 |
| Klappenhöhe h_k : 15,5 mm | 0,26 | 0,87 | 1,13 |
| Klappenhöhe h_k : 19,0 mm | 1,00 | 1,00 | 2,00 |

BRT: Blutverweilzeit; SITA: Scherinduzierte Thrombozytenaktivierung

7.2.2 Einfluss der Implantationshöhe der Klappentaschen auf das thrombogene Potential von TAVR

Der Einfluss der Positionierung der Klappentaschen in Relation zur Annulusebene auf das thrombogene Potential von TAVR wurde ebenfalls anhand von drei TAVR-Modellen untersucht, vgl. Abb. 78. Die Implantationshöhe wurde dafür anhand des Abstandes der basalen Ansätze der artifziellen Klappentaschen zu der Annulusebene definiert (Δy). Die Positionierung der Klappentaschen erfolgte

- (A) sub-annular $y = -5,0$ mm unterhalb der Annulusebene,
- (B) intra-annular exakt auf Höhe der Annulusebene $y = 0,0$ mm,
- (C) supra-annular $y = 5,0$ mm oberhalb der Annulusebene im Aortenwurzelmodell.

Die FSI-Simulationen zur Berechnung der Durchströmung der TAVR-Modelle wurde ebenfalls mit der resultierenden Randbedingung aus den Pulsduplikatormessungen mit den innerhalb dieser Arbeit neu definierten Basline-Parametern ($HF = 70 \text{ bpm}$, $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$ und $SD = 35\%$) durchgeführt.

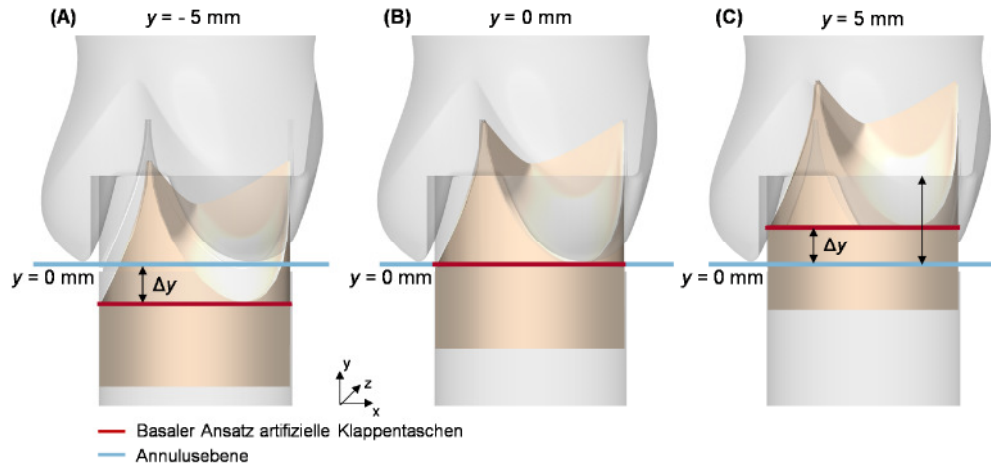


Abb. 78: Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen der TAVR-Modelle mit verschiedenen Implantationshöhen: (A) sub-annular $y = -5 \text{ mm}$ unterhalb der Annulusebene, (B) intra-annular auf Höhe der Annulusebene $y = 0 \text{ mm}$ und (C) supra-annular $y = 5 \text{ mm}$ oberhalb der Annulusebene für die das thrombogene Potential bestimmt wurde.

Die aus den numerischen Simulationen des Herzzyklus resultierenden Strömungscharakteristiken sind zu ausgewählten Zeitpunkten im Herzzyklus in Abb. 79 dargestellt.

Zum Zeitpunkt (T1) ist die charakteristische Wirbelbildung während der systolischen Auswurfphase dargestellt. Aufgrund der tieferen Positionierung der artifiziellen Klappentaschen in dem sub-annularen TAVR-Modell ($y = -5,0 \text{ mm}$) befindet sich der freie Rand der artifiziellen Klappentaschen auf der gleichen Höhe wie der der nativen Klappentaschen. Wie bereits in Kap. 7.2.1 für das $h_k = 12,0 \text{ mm}$ TAVR-Modell beschrieben, entsteht infolgedessen kein weiteres Rezirkulationsgebiet distal der nativen Klappentaschen sondern nur ein Rezirkulationsgebiet distal beider Klappentaschen. In den Ergebnissen der intra-annularen und supra-annularen Positionierung der Klappentaschen sind hingegen zwei Rezirkulationsgebiete zu identifizieren. Aufgrund des geringeren Fluidvolumens im Neo-Sinus, durch die höhere Implantation des TAVR bei gleichbleibend hohen nativen Klappentaschen, ist bei der supra-annularen Positionierung der Klappentaschen ein kleineres Rezirkulationsgebiet distal der nativen Klappentaschen zu erkennen. Das Rezirkulationsgebiet distal der artifiziellen Klappentaschen ist im Vergleich zu den anderen beiden Konfigurationen höher gelagert und reicht über den sinutubulären Übergang bis in den Aortenansatz. Zu Beginn des Schließprozesses (T2) sind die höchsten Geschwindigkeiten der antegraden Strömung für die sub-annularen Klappentaschen zu dokumentieren. Gleichzeitig liegt für $y = -5 \text{ mm}$ auch die höchste Rückströmung in den Sinusbereich distal der TAVR-Attachments vor.

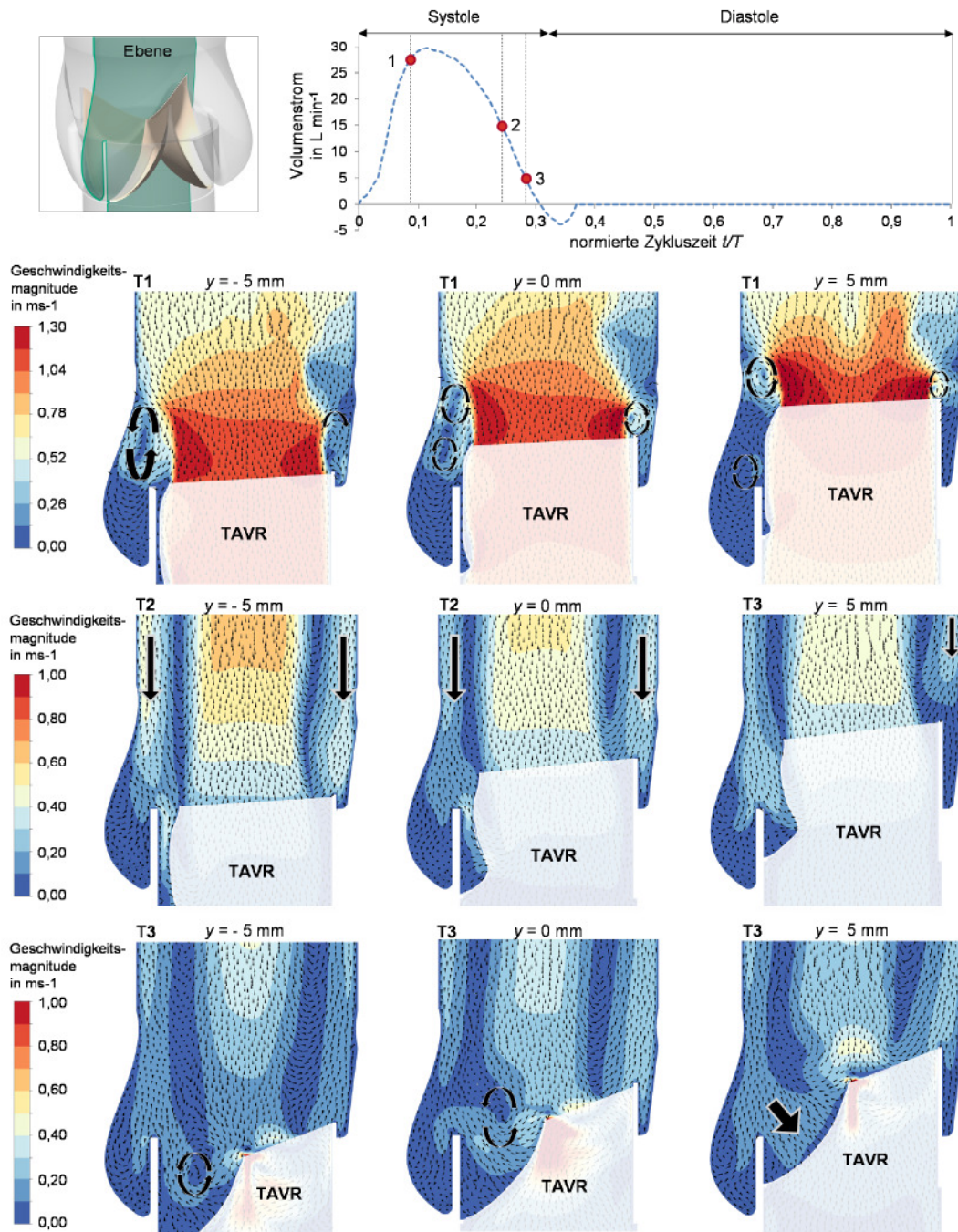


Abb. 79: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen von TAVR mit unterschiedlichen Implantationshöhen ($y = -5,0$ mm; $y = 0,0$ mm; $y = 5,0$ mm). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in der Mittelebene des FSI-Modells.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse unterschiedlicher Implantationshöhen aber vergleichbare Strömungscharakteristiken. Unmittelbar nach Klappenschluss (T3) ist für die TAVR-Modelle $y = -5$ mm und $y = 0$ mm eine zirkulierende Strömung mittig im Neo-Sinus zu identifizieren. Für das supra-annular platzierte TAVR-Modell ist kein Wirbel im Neo-Sinus festzustellen. Trotzdem ist eine Strömung in den Neo-Sinus erkennbar.

Der Vergleich des Washouts (BRT) und der Scherbelastung (SITA) für die verschiedenen TAVR-Modelle ist in Abb. 80 gezeigt.

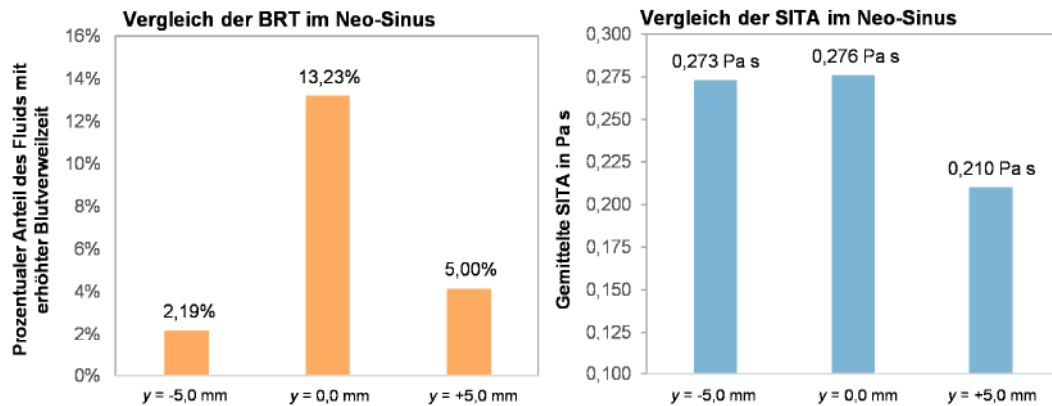


Abb. 80: Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zum Neo-Sinus r_{BRT} (links) und der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus $SITA_{NeoS}$ (rechts) für unterschiedliche Implantationshöhen der artifziellen Klappentaschen. Ein hoher Wert steht jeweils für ein geringes Washout bzw. für eine hohe Scherbelastung und somit für ein erhöhtes thrombogenes Potential der TAVR.

Der prozentuale Anteil der Fluids mit erhöhter BRT ist für die TAVR-Modelle mit einer sub-annularen und supra-annularen Implantationshöhe der artifziellen Klappentaschen deutlich geringer ($y = -5,0 \text{ mm}$: $r_{BRT} = 2,19\%$ und $y = 5,0 \text{ mm}$: $r_{BRT} = 5,00\%$), gegenüber einer intra-annularen Positionierung ($y = 0,0 \text{ mm}$: $r_{BRT} = 13,23\%$). Der geringste Wert an Fluidvolumen mit erhöhter BRT im Neo-Sinus liegt bei dem sub-annular implantierten TAVR-Modell vor. Die mittleren SITA Werte sind im Neo-Sinus für eine Implantationshöhe von $y = -5,0 \text{ mm}$ und $y = 0,0 \text{ mm}$ annähernd gleich ($SITA_{NeoS} = 0,273 \text{ Pa s}$ vs. $SITA_{NeoS} = 0,276 \text{ Pa s}$). Im Neo-Sinus des supra-annular implantierten TAVR-Modell ist der mittlere SITA Wert mit $SITA_{NeoS} = 0,210 \text{ Pa s}$ niedriger.

Die Korrelation beider Parameter zur Bewertung des thrombogenen Potentials der TAVR-Modelle ergab das geringste thrombogene Potential für das supra-annular implantierte TAVR-Modell. Der Wert unterscheidet sich jedoch nur geringfügig von dem thrombogenen Potential der sub-annular positionierten TAVR. Der Höchstwert sowohl für Vergleichskennzahlen der BRT als auch der SITA wurde bei einer intra-annularen Implantation der TAVR-Klappentaschen erzielt.

Der Einfluss der Implantationshöhe von TAVR auf das Thromboserisiko von TAVR wurde bereits von Hatoum et al. (2018) [191] thematisiert. Die Analysen wurden jedoch für den Fall einer Valve-in-Valve Implantation durchgeführt und sind dementsprechend nur bedingt mit den im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnissen vergleichbar. Das Ergebnis von Hatoum et al. zeigte eine Zunahme des Sinuswashout für tiefere Implantationshöhen. Eine gegensätzliche Tendenz wurde von Pott et al. festgestellt [190]. Mit einer vergleichbaren Analyse zu den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen, konnte ebenfalls

Tab. 29: Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential.

| Parametersatz | Vergleichskennzahl BRT | Vergleichskennzahl SITA | thrombogenes Potential |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Implantationshöhe y : -5,0 mm | 0,17 | 0,99 | 1,16 |
| Implantationshöhe y : 0,0 mm | 1,00 | 1,00 | 2,00 |
| Implantationshöhe y : +5,0 mm | 0,38 | 0,76 | 1,14 |

BRT: Blutverweilzeit; SITA: Scherinduzierte Thrombozytenaktivierung

ein geringeres Thromboserisiko für den am höchsten implantierten TAVR festgestellt werden, gefolgt von dem am niedrigsten implantierten TAVR. Die Analysen wurden mit dem Lagrange-Ansatz basierend auf experimentell ermittelten Daten durchgeführt, bei denen der Neo-Sinus aber nur bedingt einsehbar war, vgl. Kap. 5.3.2.

Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass es sich bei der vorgestellten Analyse um eine Modellbildung handelt, bei der ausschließlich strömungsmechanische und geometrische Aspekte des Klappentaschendesigns berücksichtigt wurden. Insbesondere eine sub-annuläre Implantation birgt zusätzliche Herausforderungen hinsichtlich Komplikationen, wie einer sicheren Verankerung der TAVR in der Annulusregion oder dem Auftreten schwerer paravalvulärer Leckage [309]. Aufgrund der rigiden Verankerung der Klappentaschen in den FSI-Simulationen wurden derartige Aspekte bei der Bewertung der TAVR nicht berücksichtigt.

7.2.3 Einfluss der rotatorischen Ausrichtung der Klappentaschen auf das thrombogene Potential von TAVR

Mit *in vitro* Experimenten konnte bereits gezeigt werden, dass ein rotatorischer Versatz der artifiziellen Klappentaschen in Relation zu den nativen Klappentaschen eine Veränderung der Strömungstopologie erzeugt [310, 311]. Demzufolge ist ein Einfluss der rotatorischen Ausrichtung artifizieller Klappentaschen auf das thrombogene Potential von TAVR erwartbar.

Der Einfluss der rotatorischen Ausrichtung der artifiziellen Klappentaschen in Bezug auf die nativen Klappentaschen wurde anhand von drei unterschiedlichen Rotationskonfigurationen untersucht. In Abb. 81 ist die Ausrichtung der artifiziellen Klappentaschen (rot) bezüglich der nativen Kommissuren (blau) für die drei Konfigurationen dargestellt. Zunächst wurde (A) eine rotatorisch identisch mit dem nativen Kommissurverlauf positionierte Konfiguration simuliert ($\theta = 0^\circ$). Die beiden versetzt ausgerichteten Konfigurationen wurden mit einem Versatzwinkel von (B) $\theta = 30^\circ$ und (C) $\theta = 60^\circ$ realisiert, sodass letztere Konfiguration den maximal möglichen Versatz der prothetischen Klappentaschen zu den Kommissuren der nativen Klappentaschen darstellt. Die FSI-Simulationen wurden mit den Randbedingungen aus den Pulsduplikatormessungen mit $HF = 70 \text{ bpm}$, $CO = 3,5 \text{ L min}^{-1}$ und $SD = 35\%$ durchgeführt.

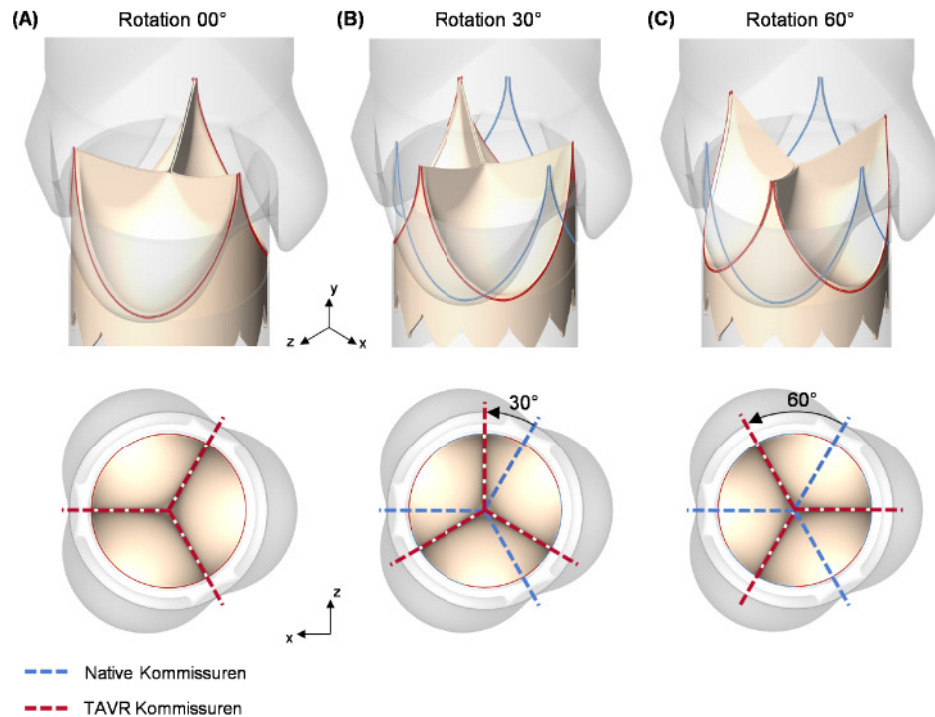


Abb. 81: Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen der rotatorischen Ausrichtung der TAVR Klappentaschen (rot) (A) ausgerichtet an den nativen Kommissuren (blau) $\theta = 0^\circ$, (B) um $\theta = 30^\circ$ versetzt zu den nativen Kommissuren und (C) um $\theta = 60^\circ$ versetzt zu den nativen Kommissuren.

Die aus den FSI-Simulationen des Herzzyklus resultierenden Strömungen der TAVR-Modelle mit unterschiedlichem rotatorischen Versatz in Relation zu den nativen Kommissuren sind in Abb. 82 gezeigt.

Direkt nach der vollständigen Klappenöffnung (T1) ist das charakteristische Wirbelbild für $\theta = 0^\circ$ erkennbar. Bei einem Winkelversatz der TAVR-Klappentaschen von $\theta = 30^\circ$ bildet sich ebenfalls mittig im Sinus und distal der nativen Klappentaschen ein zirkulierendes Strömungsgebiet aus. Auch distal der artifiziellen Klappentaschen ist über das gesamte Modell eine Wirbelbildung zu identifizieren. Bei einem Winkelversatz von $\theta = 60^\circ$ hingegen ist das TAVR-Attachment direkt mittig im Sinus lokalisiert, bei dem sinusseitig kein Rezirkulationsgebiet durch die Öffnung der TAVR-Klappentaschen entsteht. Eine durch die Rotation der TAVR-Klappentaschen veränderte Strömungstopologie ist auch zu Beginn des Klappenschluss (T2) zu identifizieren. Die Rückströmung des Fluids ist bei einem Winkelversatz von $\theta = 60^\circ$ fast ausschließlich mittig im nativen Sinus lokalisiert. Distal des Neo-Sinus ist im Gegensatz dazu nur eine schwach zirkulierende Strömung zu detektieren. Für die TAVR-Modelle $\theta = 0^\circ$ und $\theta = 30^\circ$ ist hingegen eine Rückströmung mittig auf Seiten des Neo-Sinus vorhanden. Diese Rückströmung ist auch noch unmittelbar nach dem vollständigen Klappenschluss (T3) zu beobachten. Eine retrograde Strömung nahe der Gefäßwand ist für das TAVR-Modell $\theta = 60^\circ$ ebenfalls zu identifizieren. Diese führt jedoch eher zu einem Washout im nativen Sinus.

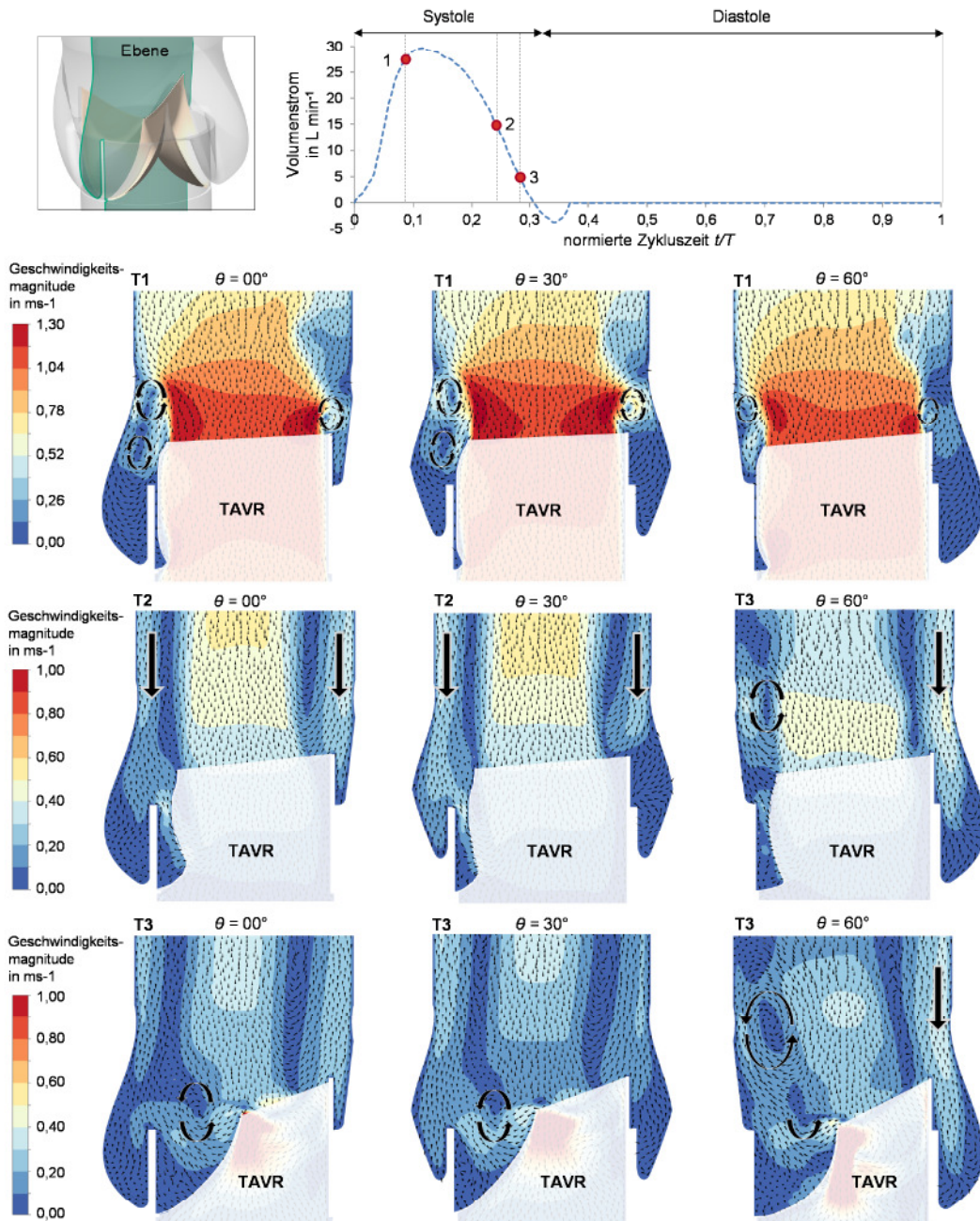


Abb. 82: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlicher rotatorischer Ausrichtung bezogen auf die nativen Kommissuren (Winkelversatz: $\theta = 0^\circ$, $\theta = 30^\circ$, $\theta = 60^\circ$). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in der Mittelebene des FSI-Modells.

In Abb. 83 sind die Vergleichskennzahlen der Thrombosebewertung (r_{BRT} und $SITA_{NeoS}$) in der Neo-Sinus Region für die verschiedenen rotatorischen Ausrichtungen der TAVR dargestellt. Ein Versatz in der rotatorischen Ausrichtung im Vergleich zu der nativen Aortenklappe führte sowohl bei $\theta = 30^\circ$ ($r_{BRT} = 15,68\%$) als auch bei $\theta = 60^\circ$ ($r_{BRT} = 25,74\%$) zu höheren prozentualen Anteilen und somit zu einer Verschlechterung des Washouts im Neo-Sinus. Die mittlere Scherbelastung im Neo-Sinus nahm mit einem rotatorischen Versatz der

TAVR-Klappentaschen ab, zeigte aber vergleichbare Werte bei einer Rotation von $\theta = 30^\circ$ und $\theta = 60^\circ$.

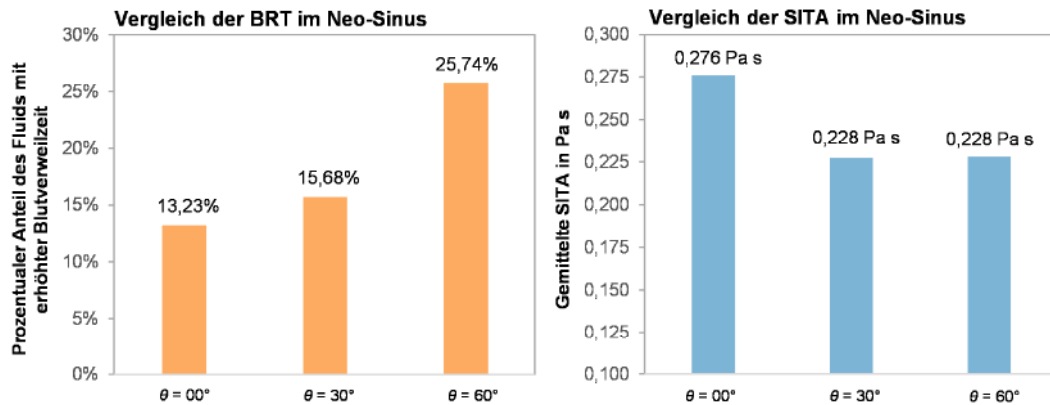


Abb. 83: Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zu den Fluidvolumen im Neo-Sinus r_{BRT} (links) sowie der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus $SITA_{NeoS}$ (rechts) für unterschiedliche rotatorische Ausrichtungen der künstlichen Klappentaschen. Ein hoher Wert beider Kennzahlen steht für ein erhöhtes thrombogenes Potential der TAVR.

Die Berechnung des thrombogenen Potentials der TAVR-Konfigurationen wurde anhand der Vergleichskennzahlen von BRT und SITA durchgeführt und ergab einen Wert von maximal »2«, was dem höchsten thrombogenen Potential dieser Vergleichsanalyse entsprach. In Tab. 30 sind die Vergleichswerte des BRT und SITA sowie daraus resultierend das thrombogene Potential für den Vergleich der rotatorischen Ausrichtung der TAVR zusammengefasst.

Tab. 30: Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potentials.

| Parametersatz | Vergleichskennzahl BRT | Vergleichskennzahl SITA | thrombogenes Potential |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Rotation 00 $\theta = 0^\circ$ | 0,51 | 1,00 | 1,51 |
| Rotation 30 $\theta = 30^\circ$ | 0,61 | 0,91 | 1,52 |
| Rotation 60 $\theta = 60^\circ$ | 1,00 | 0,87 | 1,87 |

BRT: Blutverweilzeit; SITA: Scherinduzierte Thrombozytenaktivierung

Der geringste Wert konnte bei einer optimalen Ausrichtung der TAVR-Klappentaschen gegenüber den nativen Klappentaschen erzielt werden. Aufgrund der geringeren Scherbelastung und dem nur unwesentlich geringeren Washout bei einem rotatorischen Versatz der TAVR-Klappentaschen von $\theta = 30^\circ$ liegt das thrombogene Potential dieser Konfiguration nur knapp über dem der ideal ausgerichteten TAVR. Das höchste thrombogene Potential wurde bei $\theta = 60^\circ$ identifiziert.

7.2.4 Fazit zur Untersuchung der geometrischen Einflussparameter auf das thrombogene Potential von TAVR

Die Untersuchungen der geometrischen Einflussparameter auf das thrombogene Potential von TAVR wurde anhand von drei verschiedenen geometrischen Designaspekten durchgeführt. Dafür wurden Designs der TAVR-Klappentaschen mit unterschiedlichen Klappentaschenhöhen, Implantationshöhen und rotatorischen Ausrichtungen der artifizellen Klappentaschen in Relation zu den nativen Klappentaschen modelliert. Alle drei Designaspekte wurden in Vergleichsanalysen separat untersucht. Jede Vergleichsanalyse implizierte drei Konfigurationen des jeweiligen Designaspekts. Das thrombogene Potential aller Konfigurationen wurden mit der entwickelten *in silico* Methode analysiert. In Abb. 84 (A) sind die Designaspekte zusammengefasst, die in den jeweiligen Vergleichsanalysen das geringste und das höchste thrombogene Potential aufwiesen. Werden alle drei einzelnen Designaspekte mit dem jeweils geringsten thrombogenen Potential kombiniert, entsteht das in Abb. 84 (B) gezeigte TAVR-Design.

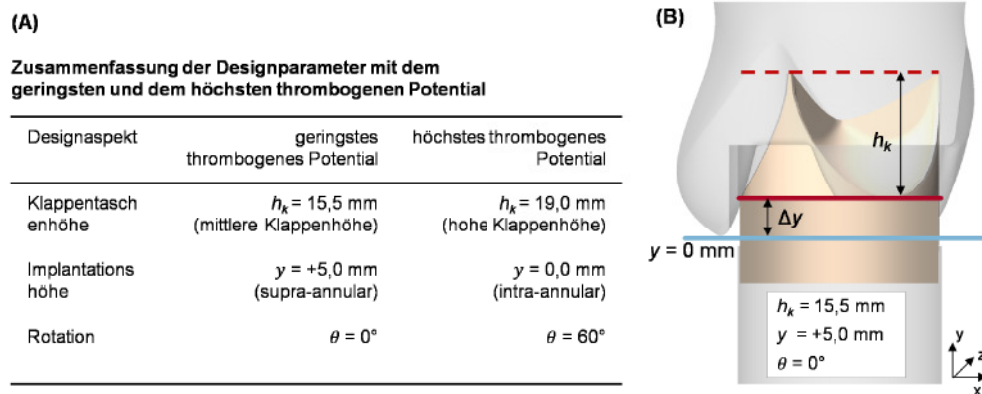


Abb. 84: Ergebnisse der FSI-Simulationen zur strömungsmechanischen Bewertung des thrombogenen Potentials mit (A) der Zusammenfassung der Designparameter mit dem geringsten und höchsten ermittelten thrombogenen Potential der TAVR und (B) einem abgeleiteten Designkonzept, dass alle Designaspekte mit dem geringsten thrombogenen Potential kombiniert.

Vergleichbare Analysen wurden von einer Arbeitsgruppe der Ohio State University durchgeführt [25, 191, 192, 240]. In zahlreichen Studien wurden *in vitro* Analysen durchgeführt, mit denen das Washout von TAVR quantifiziert wurde. Die Analysen adressieren dabei allerdings den Fall einer Valve-in-Valve Implantation, bei der ein TAVR in eine chirurgische Aortenklappenprothese implantiert wird und sind daher nur eingeschränkt vergleichbar. In der Studie von Hatoum et al. (2018) wurde sowohl die Implantationshöhe als auch die rotatorische Ausrichtung der TAVR hinsichtlich des Washout analysiert. Dabei wurde, aufgrund optischer Unzugänglichkeiten, jedoch nur der native Sinusbereich untersucht, weshalb ein Vergleich mit den im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse als nicht sinnvoll angesehen wurde.

Weitere Publikationen, die das thrombogene Potential von TAVR hinsichtlich verschiedener Designaspekte adressieren, wurden nach aktuellem Kenntnisstand nicht veröffentlicht. Die gezeigten Ergebnisse unterstreichen jedoch die Relevanz der verschiedenen TAVR-Designs auf das thrombogene Potential.

Um einen klinischen Bezug zu den erzielten Ergebnissen herzustellen, wurden zusätzlich zur Analyse der geometrischen Einflussfaktoren TAVR-Modelle konkreter klinisch etablierter TAVR entwickelt und hinsichtlich des thrombogenen Potentials analysiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im folgenden Kapitel vorgestellt.

7.3 Vergleich des thrombogenen Potentials von TAVR-Modellen klinisch etablierter TAVR

7.3.1 Geometrische Analyse und Modellbildung etablierter TAVR-Designs

Eine zentrale Hypothese dieser Arbeit war die Annahme, dass unterschiedliche Designs von TAVR Einfluss auf das thrombogene Potential haben. Um diese Hypothese und das entwickelte Bewertungsmodell zu überprüfen, wurden zusätzlich klinisch etablierte TAVR hinsichtlich ihrer Designaspekte analysiert und als TAVR-Modelle in die FSI-Simulationen implementiert. Das thrombogene Potential der TAVR-Modelle wurde anschließend bewertet und mit klinischen Daten zur Detektion einer subklinischen Klappenthrombose verglichen. Wie in Abb. 85 dargestellt, standen vier verschiedene kommerziell verwendete TAVR zur Analyse der Designaspekte zur Verfügung: Evolut R (Medtronic plc), Sapien 3 (Edwards Lifesciences Corp.), Portico (Abbott Laboratories) und Evolut Pro (Medtronic plc).

Die Untersuchungen der geometrischen Eigenschaften von TAVR wurden mit vergleichbaren Größen der TAVR durchgeführt. Auswahlkriterium für die TAVR-Größen war die Eignung für einen Implantationsdurchmesser von 24 mm, um die gemessenen Parameter in dem bereits verwendeten TAVR-Modell anzuwenden. Entsprechend der in Abb. 8 gezeigten Implantationsdurchmesser für die verschiedenen TAVR-Größen wurde eine Evolut R in 29 mm, eine Sapien 3 in 26 mm, eine Portico in 27 mm und eine Evolut Pro in 29 mm ausgewählt.

Vermessen wurden die Stenthöhe h_S , die Klappentaschenhöhe h_k und die äußere Skirtheihe h_{SK} , vgl. Tab. 31. Zwischen der ballonexpandierbaren Sapien 3 und den selbstexpandierenden Evolut R, Evolut Pro und Portico wurden deutliche Unterschiede in der Stenthöhe und in der Klappentaschenhöhe festgestellt. Während die Höhe des Klappenkörpers der Sapien 3 ca. die Hälfte des Zielimplantationsdurchmessers aufweist, beträgt die Höhe der Klappen bei den selbstexpandierbaren TAVR das 0,8 bis 0,9-fache des Zielimplantationsdurchmessers.

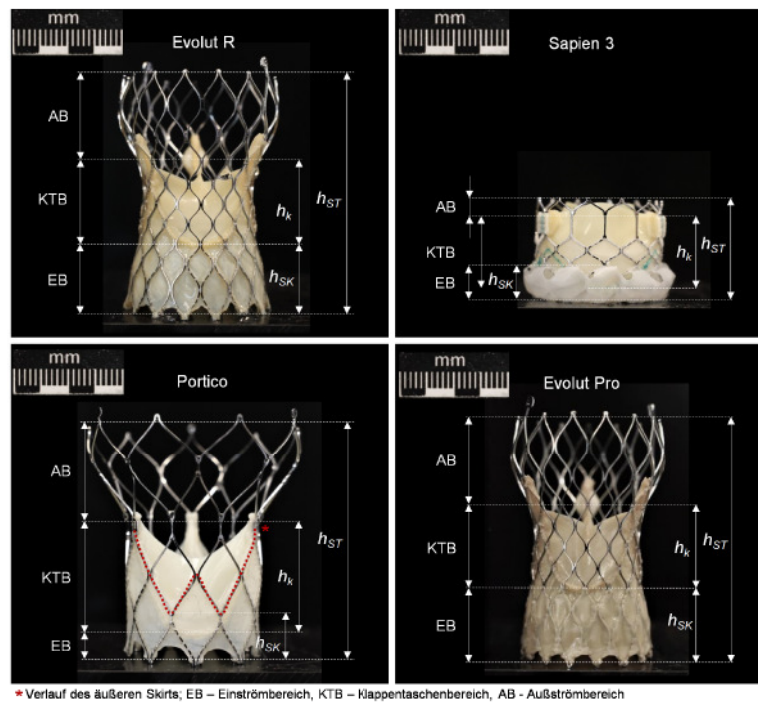


Abb. 85: Vermessung der Stenthöhe (h_S), Höhe der Klappentaschen (h_K) und der Skirthöhe (h_{SK}) von unterschiedlichen kommerziell erhältlichen TAVR zur Charakterisierung der geometrischen Designaspekte.

Tab. 31: Darstellung CE-zertifizierter TAVR mit verschiedenen geometrischen Abmessungen (Klappenhöhe, Stenthöhe und Skirthöhe).

| TAVR | Stenthöhe h_{ST} | Klappenhöhe h_K | Skirthöhe h_{SK} |
|------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Evolut R | 44,0 mm | 16,0 mm | kein äußerer Skirt |
| Sapien 3 | 18,5 mm | 12,0 mm | 6,5 mm |
| Portico | 43,0 mm | 19,0 mm | 9,0 mm |
| Evolut Pro | 45,0 mm | 15,5 mm | 14,0 mm |

Anhand der ermittelten Werte für die Klappentaschen- und Skirthöhe wurden drei TAVR-Modelle konstruiert, die ausgewählte Designaspekte der Portico, der Evolut Pro und der Sapien 3 aufwiesen. Da die Evolut R und die Evolut Pro hinsichtlich der vermessenen Parameter sehr ähnlich sind, wurden beide TAVR in dem Evolut TAVR-Modell zusammengefasst. Die klinisch etablierten TAVR wurden entsprechend der in Kap. 7.2 definierten Designaspekte bewertet und entsprechende TAVR-Modelle entworfen. Weitere konstruktive und materialbedingte Aspekte der klinisch etablierten TAVR wurden nicht berücksichtigt. Die resultierenden TAVR-Modelle sind in Abb. 86 mit den zutreffenden Designaspekten dargestellt.

7.3.2 Vergleich der Kennzahlen zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials etablierter TAVR-Designs

Wie auch in den vorherigen Kapiteln beschrieben, wurde das zeitabhängige Strömungsfeld der TAVR-Modelle klinisch etablierter TAVR mit FSI-Simulationen berechnet und daraus

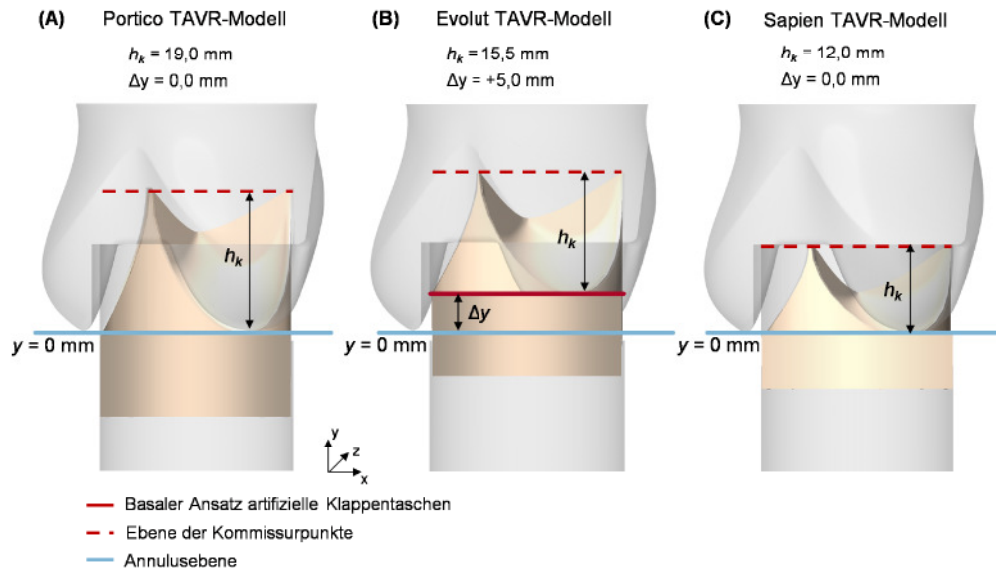


Abb. 86: Abgeleitete TAVR-Modelle für die Portico ($h_k = 19,0 \text{ mm}$, intra-annuläre Positionierung), die Evolut Pro ($h_k = 15,5 \text{ mm}$, supra-annuläre Positionierung) und die Sapien 3 ($h_k = 12,0 \text{ mm}$, intra-annuläre Positionierung), die thromboserelevante Designaspekte der künstlichen Klappentaschen berücksichtigen.

die Kennzahlen zur Bewertung des thrombogenen Potentials abgeleitet. Wie auch in den vorherigen vorgestellten FSI-Simulationen wurde der gemessene Volumenstrom des neu definierten Baseline-Parametersatz verwendet. Die Strömungstopologien zu ausgewählten Zeitpunkten sind in Abb. 87 dargestellt.

Aufgrund der Unterschiede in der Klappentaschenhöhe und Implantationshöhe der drei TAVR-Modelle sind zu Zeitpunkt (T1) erkennbare Differenzen in der Höhe und Ausprägung der Rezirkulationsgebiete distal der nativen Klappentaschen und künstlichen Klappentaschen zu detektieren. Während für das Portico TAVR-Modell und das Evolut TAVR-Modell separate Wirbel distal der nativen und künstlichen Klappentaschen erkennbar sind, befinden sich die künstlichen Klappentaschen des Sapien TAVR-Modells auf gleicher Höhe wie die nativen Klappentaschen sodass ein in Hauptströmungsrichtung länglicher Wirbel entsteht. Eine Rezirkulationsströmung distal der TAVR-Attachments tritt für alle drei Modelle auf.

Zum Zeitpunkt der späten Systole und dem Beginn des Klappenschlusses (T2) sind erhebliche Unterschiede in der Strömungscharakteristik der TAVR-Modelle erkennbar. Während für das Portico TAVR-Modell eine paritätische Rückströmung entlang der Gefäßwand beobachtet werden kann, konzentriert sich die retrograde Strömung für das Evolut TAVR-Modell und Sapien TAVR-Modell auf den Bereich distal der TAVR-Attachments. Diese Rückströmung ist, insbesondere für das Evolut TAVR-Modell, auch noch nach dem vollständigen Klappenschluss zu beobachten (T3). Zum Ende des Herzzyklus sind signifikante Unterschiede in der Strömungstopologie, insbesondere in der Sinus-Region, festzustellen, die wesentliche Unterschiede für das thrombogene Potential von TAVR bedeuten können.

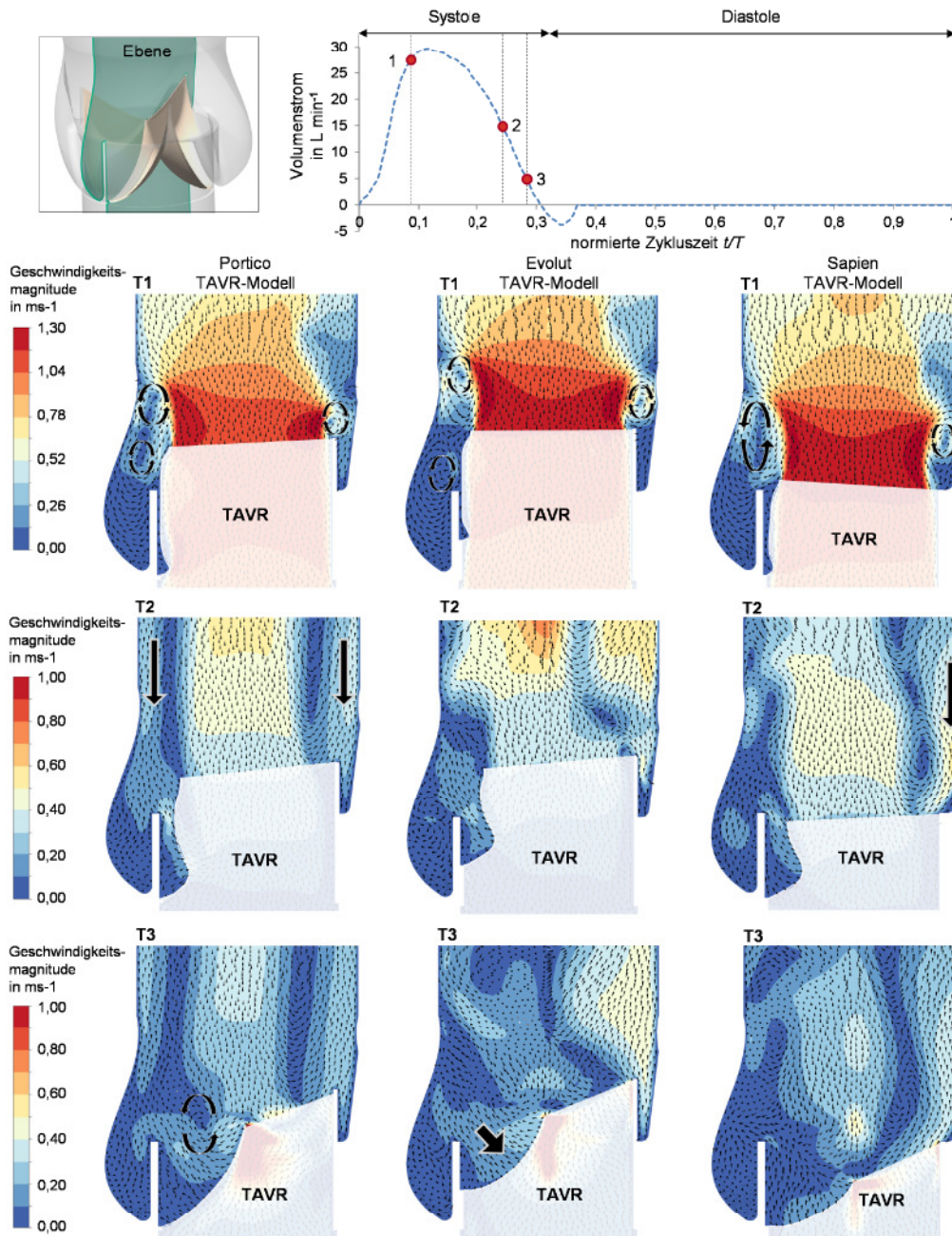


Abb. 87: Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen der TAVR-Modelle, die Designaspekte der klinisch etablierten TAVR abbilden. Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude.

Der Vergleich thromboseassoziiierter Kennzahlen im Neo-Sinus der drei TAVR-Modelle ist in Abb. 88 dargestellt. Die mittlere Scherbelastung war für das Sapien TAVR-Modell mit $SITA_{NeoS} = 0,179 \text{ Pa s}$ am geringsten. Die mittlere Scherbelastung des Fluids im Neo-Sinus war für das Portico TAVR-Modell deutlich höher ($SITA_{NeoS} = 0,276 \text{ Pa s}$). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Erkenntnissen aus Kap. 7.2.1 zur Untersuchung verschiedener Klap-pentastasenhöhen. Das TAVR-Modell der Evolut zeigte eine moderate Scherbelastung, die zwischen den Ergebnissen der anderen beiden Modelle lag ($SITA_{NeoS} = 0,253 \text{ Pa s}$).

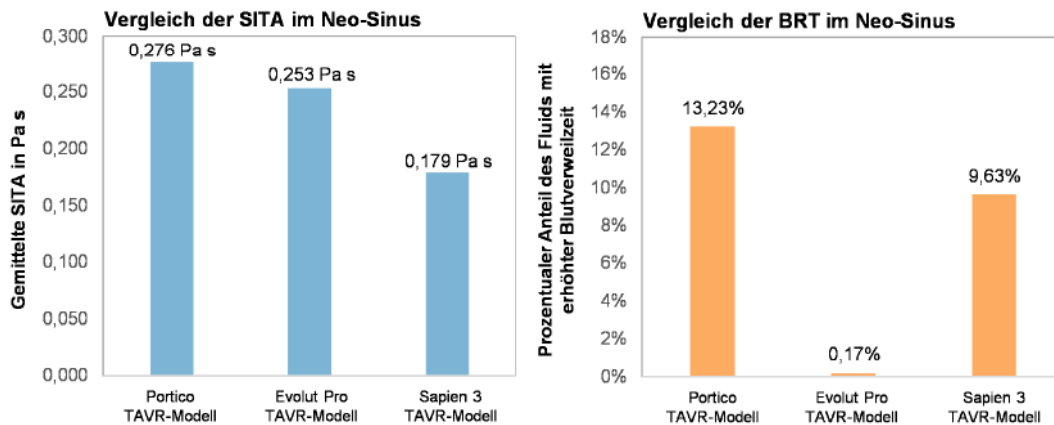


Abb. 88: Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zu den Fluidvolumen im Neo-Sinus r_{BRT} (links) sowie der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus $SITA_{NeoS}$ (rechts) für unterschiedliche TAVR-Modelle mit etablierten Klappentaschendesigns. Ein hoher Wert für die BRT und die SITA stehen für ein erhöhtes thrombogenes Potential der TAVR.

Der Vergleich der BRT im Neo-Sinus zeigte Unterschiede bei dem prozentualen Anteil des Fluids, das nach einem Herzzyklus im Neo-Sinus verweilt. Während bis zu 15% des Fluidvolumens im Neo-Sinus für das Portico TAVR-Modell ($r_{BRT} = 13,23\%$) und das Sapien 3 TAVR-Modell ($r_{BRT} = 9,63\%$) detektiert wurden, ist das verbleibende Fluid mit erhöhter BRT im Neo-Sinus des Evolut TAVR-Modells minimal ($r_{BRT} = 0,17\%$).

Die zusammenfassende Analyse zeigte, dass das Evolut TAVR-Modell insgesamt gegenüber den anderen beiden TAVR-Modellen das geringste thrombogene Potential aufweist, vgl. Tab. 32.

Tab. 32: Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential.

| Parametersatz | Vergleichskennzahl SITA | Vergleichskennzahl BRT | thrombogenes Potential |
|----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Portico TAVR-Modell | 1,00 | 1,00 | 2,00 |
| Evolut TAVR-Modell | 0,92 | 0,01 | 0,93 |
| Sapien 3 TAVR-Modell | 0,65 | 0,73 | 1,38 |

BRT: Blutverweilzeit; SITA: Scherinduzierte Thrombozytenaktivierung

Ausschlaggebend dafür ist das erheblich geringere Blutvolumen mit hoher Verweilzeit im Neo-Sinus. Mit dem Sapien TAVR-Modell wurde zwar eine geringere Scherbelastung im Neo-Sinus erzielt, gegenüber dem Evolut TAVR-Modell zeigte das Sapien TAVR-Modell aber ein gemindert Washout. Die Höchstwerte sowohl für die Scherbelastung als auch das Blutvolumen mit erhöhter Verweilzeit wies das Portico TAVR-Modell auf und wurde somit hinsichtlich des thrombogenen Potentials mit dem Wert »2« bewertet. Das TAVR-Modell der

Evolut impliziert alle Designaspekte die in Kap. 7.2 separat betrachtet das geringste thrombogene Potential aufwiesen. Anhand der in Tab. 32 vorgestellten Ergebnisse der relativen Vergleichswerte ist zu erkennen, dass die Kombination dieser Designaspekte zu einem vergleichsweise geringen thrombogenen Potential führte.

Die gezeigten Ergebnisse des thrombogenen Potentials der TAVR-Modelle, die Designaspekte klinisch relevanter TAVR abbilden, wurden mit Prävalenzwerten einer subklinischen Klappenthrombose verglichen. Damit wurde das Ziel verfolgt, einen Bezug zu realen klinischen Ergebnissen herzustellen und die Aussagefähigkeit des Bewertungsmodells zu verifizieren. Wie bereits in Kap. 2.3.1 gezeigt, konnten mit dem RESOLVE- und SAVORY-Register anhand von CT-Analysen Prävalenzwerte einer SLT für verschiedene klinisch etablierte TAVR identifiziert werden. Die Ergebnisse einer Studie von Chakravarty et al. (2017) sind in Abb. 89 zusammen mit den Ergebnissen des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Bewertungsmodells für das thrombogene Potential von TAVR dargestellt [11].

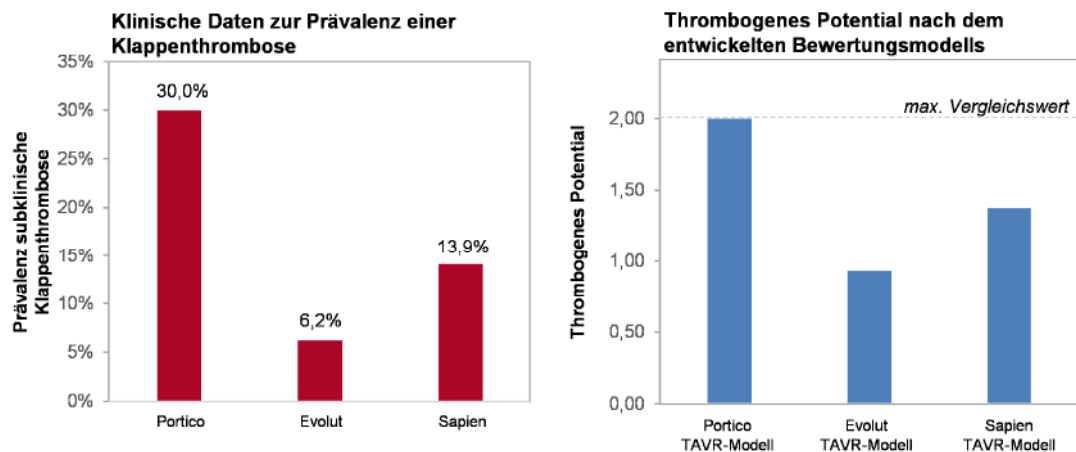


Abb. 89: Vergleich der klinischen Ergebnisse zur Prävalenz einer subklinischen Klappenthrombose aus dem SAVORY- und RESOLVE-Register nach Chakravarty et al. [11] für den Portico TAVR, den Evolut TAVR und den Sapien TAVR mit den Ergebnissen des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Vorgehensweise zur Bewertung des thrombogenen Potentials. Die TAVR-Modelle implizierten definierte Designaspekte der realen TAVR, bilden aber nicht das vollständige Implantat ab.

Der Vergleich zeigt, dass die realen Tendenzen in der Prävalenz einer SLT für die drei verschiedenen klinisch etablierten TAVR mit dem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Bewertungsmodell übereinstimmen. Wie in dem Thrombosebewertungsmodell ermittelt, wurde auch im realen klinischen Alltag bei der Portico TAVR am häufigsten eine SLT diagnostiziert. Das Auftreten einer SLT kann durch die Detektion einer hypoattenuierenden Klappenverdickung (HALT), vgl. Kap. 2.3.2, in postoperativen Untersuchungen nach einer TAVR Implantation detektiert werden. In einem Konsensdokument der Gesellschaft für kardiovaskuläre Computertomographie sind Hinweise zur fachgerechten Bewertung des Ausmaßes einer HALT gegeben [312]. Anhand der CT-Daten kann auch die Beschaffenheit und die Lokalisation einer im Entstehungsstadium befindlichen SLT detektiert werden.

Um auch die Plausibilität der innerhalb dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse hinsichtlich der Lokalisation von Bereichen mit erhöhten thrombogenen Potential zu validieren, wurde abschließend der Bereich mit erhöhter Blutverweilzeit mit klinischen Ergebnissen verglichen. In Abb. 90 sind die Bereiche mit erhöhter BRT dargestellt, die anhand der FSI-Simulationen ermittelt wurden. Die Ergebnisse decken sich mit den klinischen Beobachtung von Brown et al., die die Form einer beginnenden Klappenthrombose als meniskus- oder halbmondförmige Verdickung beschrieben haben, die am basalen Ansatz der Klappentasche am dicksten ist und sich über die Länge der Klappentasche erstreckt [105]. Mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR kann somit nicht nur der prozentuale Anteil des Fluids mit erhöhter BRT identifiziert werden, sondern auch dessen lokale Verteilung im Neo-Sinus.

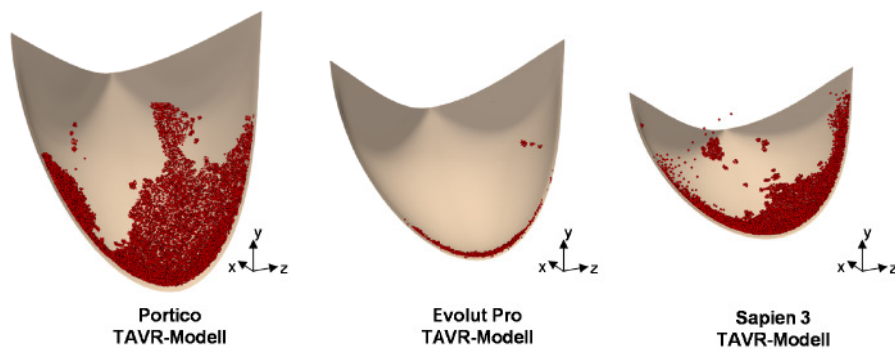


Abb. 90: Darstellung der lokalen Verteilung des Fluids mit erhöhter BRT nach einem Herzzyklus im Neo-Sinus für die untersuchten TAVR-Modelle aus den FSI-Simulationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR.

Für alle TAVR-Modelle befindet sich Fluid mit erhöhter BRT an den basalen Ansätzen der artifiziiellen Klappentaschen. Die entwickelte Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ist allerdings kein Vorhersagemodell zur Entstehung einer Thrombose. Ein Vergleich der Fluidlokalisation aus den FSI-Simulationen mit der Beschreibung von Brown et al. zeigt jedoch gleiche Bereiche in denen sich Blutbestandteile potenziell aggregieren und an der Oberfläche der artifiziiellen Klappentaschen ablagern könnten [105].

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die in Kap. 6 entwickelte Methode zur numerischen Simulation der Strömungsgeschwindigkeiten von TAVR für die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR eignet. Mit dem in Kap. 7.1 neu definierten Baseline-Parametersatz konnten Vergleichsanalysen mehrerer geometrischer Designaspekte der TAVR hinsichtlich ihres thrombogenen Verhaltens durchgeführt werden. Aus den Ergebnissen konnten Designkonfigurationen mit geringerem thrombogenen Potential abgeleitet werden. Zusätzlich wurden klinisch etablierte TAVR hinsichtlich der eingeführten Designaspekte bewertet und ebenfalls mit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methode hinsichtlich ihres thrombogenen Potentials untersucht. Die Ergebnisse der Vergleichsanalyse waren komparativ zu klinisch ermittelten Daten der untersuchten TAVR, was die Validität der entwickelten Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR unterstreicht.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Klinische Studien belegen den Erfolg des Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVR), dessen Anwendung als Therapieansatz einer Aortenklappenstenose in den letzten Jahren kontinuierlich steigende Eingriffszahlen aufweist [1]. Die positive Resonanz auf das minimalinvasive Verfahren führte zu einer Erweiterung der Patientenkohorte, wodurch die durchschnittlich zu erwartende Lebensdauer der Patienten anstieg und somit auch die Bedeutung postoperativer Komplikationen, die langfristig zu einem Funktionsverlust des Klappenimplantats führen. Eine Limitation der Haltbarkeit von TAVR leitet sich aus dem Auftreten einer subklinischen Klappenthrombose ab, die mit einer hypoattenuierenden Klappenverdickung und infolgedessen mit einer reduzierten Klappenbewegung verbunden ist.

Die klinische Relevanz und die Entstehung der SLT ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Aufgrund einer Prävalenz von bis zu 15% hat die U.S. Food and Drug Administration sowohl CT-Substudien in den zulassungsrelevanten klinischen Studien als auch eine detaillierte Untersuchung zur Entstehung der SLT gefordert [11]. Nicht nur in klinischen Studien ist eine nähere Untersuchung der SLT gefordert, sondern auch in der 2021 novellierten ISO 5840, in der Prüfvorschriften für die Sicherheit und Effektivität von Herzklappenprothesen dokumentiert sind. Darin wurde eine Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR als zulassungsrelevante Untersuchung impliziert.

Basierend auf Literaturstudien wurde ein ingenieurwissenschaftlicher Forschungsbedarf im Bereich der Biofluidmechanik bei der Entwicklung eines Bewertungsmodells des thrombogenen Potentials von TAVR identifiziert. Das Ziel dieser vorgelegten Arbeit war daher, die Entwicklung einer Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR und die Ableitung von Designkonzepten, die tendenziell ein geringeres Thromboserisiko aufweisen. Eine wesentliche Annahme für die Entwicklung des Bewertungsmodells war, dass die strömungsmechanischen Faktoren einen maßgeblichen Einfluss bei der Entstehung einer Klappenthrombose haben. Um sowohl die klinische als auch die ingenieurwissenschaftliche Fragestellung zu adressieren, wurden *in vitro* und *in silico* Methoden entwickelt, mit denen eine kennzahlbasierte Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR vorgenommen werden konnte. Anhand vorliegender Geschwindigkeitsfelder bei der Durchströmung eines TAVR wurden Thrombosekennzahlen berechnet, die sowohl den biomechanischen Sachverhalt der Thrombozytenaktivierung als auch der Thrombozytenaggregation adressieren.

Die vorliegenden Strömungsgeschwindigkeiten bei der Durchströmung eines TAVR sind maßgeblich von der vorhandenen Anatomie abhängig. Um allgemeingültige Untersuchungen durchzuführen, in denen trotzdem die anatomischen Spezifikationen der TAVR-Patientenkohorte abgebildet werden, wurde eine retrospektive Datenanalyse patientenspezifischer CT-Daten durchgeführt, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation aufgenommen wurden. Daraus wurde ein generisches Aortenwurzelmodell abgeleitet, dass sowohl in den *in vitro* als auch *in silico* Analysen Anwendung fand.

Zur Identifikation (patho-)physiologischer Geschwindigkeitsfelder von TAVR wurde eine *in vitro* Prüfmethode aufgebaut, mit der unter Anwendung der Particle Image Velocimetry transiente Geschwindigkeitsfelder von TAVR erfasst werden konnten. Folgende Entwicklungsschritte wurden für den Aufbau der Methode durchgeführt:

- Entwicklung und Fertigung einer geeigneten Implantationsumgebung, die das generische Aortenwurzelmodell abbildet und die Anforderungen der Messmethode erfüllt.
- Entwicklung einer Prüfkammer, die eine für die Messtechnik notwendige optische Zugänglichkeit zur Gefäßinnenströmung garantiert.
- Berücksichtigung pathologischer Druck- und Volumenstromrandbedingungen sowie rheologischer Eigenschaften einer Blutströmung.
- Entwicklung eines geeigneten Messaufbaus zur detaillierten Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten in dem thromboserelevanten Bereich eines TAVR.

Anhand des vorgestellten *in vitro* Prüfaufbaus konnten in anschließenden numerischen Berechnungen die thromboseassoziierten Kennwerte ermittelt und somit die Leistungsfähigkeit der Prüfmethode bestätigt werden. Der entwickelte PIV-Messaufbau grenzt sich von dem aktuellen Stand der Technik durch einen 2D3C PIV-Aufbau mit Traversiersystem ab. Mit diesem Prüfaufbau konnte im Anwendungsgebiet der TAVR durch die Anordnung der Kameras das dreidimensionale Strömungsfeld in dem thromboserelevanten Neo-Sinus detektiert werden. Eine Limitation der *in vitro* Prüfmethode ist der erhebliche Messaufwand zur Detektion der hochgradig instationären und dreidimensionalen Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR. Ein zukünftiger Lösungsansatz wäre die Verwendung eines tomo PIV-Aufbaus, mit dem über weitere Kameras ein Messvolumen detektiert werden kann. Hinsichtlich der optischen Zugänglichkeit und Messgenauigkeit ergeben sich zur präzisen Rekonstruktion eines Geschwindigkeitsvolumens jedoch weitere Anforderungen.

Aufgrund der klinischen Bedeutung für die Dauerhaltbarkeit der TAVR im Patienten wurde neben der *in vitro* Methode auch eine *in silico* Methode zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR entwickelt. Diese Methode kann mit ingenieurwissenschaftlichen Simplifikationen zur Reduktion der Rechenzeit auch entwicklungsbegleitend für mehrere Analysen verschiedener TAVR-Konzepte eingesetzt werden. Die Anwendung numerischer Simulationen zur Berechnung auftretender Strömungsgeschwindigkeiten eines TAVR bietet dafür eine zeiteffiziente Variante mit der *in vitro* Limitationen wie die optische Zugänglichkeit überwunden werden konnten.

Die *in silico* Methode stützte sich dabei im Wesentlichen auf einen partitionierten implizierten Lösungsalgorithmus zur Simulation der Fluid-Struktur-Kopplung zwischen der Blutströmung und den artifiziellen Klappentaschen, mit dem eine zweckmäßige Genauigkeit in der Berechnung der Strömungsmetriken erzielt werden konnte. Zusätzlich wurden die Transportgleichungen zur Berechnung der Thrombosekennwerte in den numerischen Ansatz implementiert und verschiedene hydrodynamische Parameter und geometrische Designaspekte

untersucht. Folgende Schwerpunkte wurden bei der Entwicklung des *in silico* Modells gesetzt:

- Entwicklung eines implantatspezifischen Modells, das relevante Kompartimente eines TAVR abbildet und in das generische Aortenwurzelmodell implementiert werden konnte.
- Anwendungsspezifische Umsetzung der räumlichen und zeitlichen Diskretisierung mit der ALE-Methode für die Anpassung der Fluidumgebung an die starke Verformung der artifiziellen Klappentaschen.
- Implementierung von *in vitro* Messdaten als Randbedingungen der FSI-Simulationen.
- Erarbeitung notwendiger simulationsbezogener Komplexitätsgrade für die verschiedenen Phasen im Herzzyklus, um eine Reduktion der Berechnungszeit zu erzielen.

Mit den experimentell ermittelten hydrodynamischen Parametern und PIV-gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten konnte eine detaillierte Validierung der Simulationsergebnisse durchgeführt werden, die insgesamt eine hohe Approximationsgüte des FSI-Simulationsmodells zeigte. Insbesondere der Vergleich auftretender Strömungstopologien belegte die Validität der entwickelten *in silico* Methode.

Im Anschluss an die Entwicklung beider Methoden wurden umfangreiche Untersuchungen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR durchgeführt. Ziel war es, Designempfehlungen für neuartige TAVR zu erarbeiten, die ein reduziertes thrombogenes Potential aufweisen. Dafür wurden zunächst aus den *in vitro* Messdaten des Pulsduplikatorsystems verschiedene Randbedingungen generiert und in die FSI-Simulationen eingebunden.

Ein systematischer Vergleich verschiedener Parametervariationen zeigte relevante Unterschiede in den resultierenden Strömungsergebnissen sowie in den thrombosebewertenden Kennzahlen. Aus den Ergebnissen konnte eine Empfehlung für die pathophysiologischen Parameter abgeleitet werden, die zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR untersucht werden sollten. Dafür wurde sowohl ein modifizierter Baseline Parametersatz (HF = 70 bpm, CO = 3,5 L min⁻¹, SD = 35%) als auch ein Worst Case Parametersatz (HF = 50 bpm, CO = 2,0 L min⁻¹, SD = 35%) definiert.

Ein weiterer Schwerpunkt der FSI-Simulationen war die Untersuchung geometrischer Einflussfaktoren. Untersucht wurde der Einfluss der Klappentaschenhöhen h_k , der Implantationshöhe (sub-annular, intra-annular, supra-annular) sowie die rotatorische Ausrichtung der artifiziellen Klappentaschen auf das thrombogene Potential. Die Vergleichsanalysen wurden jeweils mit drei unterschiedlichen Konfigurationen durchgeführt. Anhand der definierten Thrombosekennwerte konnten folgende Aussagen bezüglich des Thromboserisikos getroffen werden:

- Sowohl eine niedrigere als auch eine höhere Klappentaschenhöhe zeigten gegenüber der mittleren Klappentaschenhöhe $h_k = 15,5$ mm erhöhtes thrombogenes Potential.

- Sub-annular und supra-annular positionierte Klappentaschen zeigten ein geringeres thrombogenes Potential gegenüber einer intra-annular positionierten Klappentaschen, wobei die supra-annulare Positionierung das geringste thrombogene Potential aufwies.
- Ein rotatorischer Versatz der artifiziellen Klappentaschen gegenüber den nativen Klappentaschen führt zu einer Erhöhung des thrombogenen Potentials von TAVR.

Aus den Untersuchungen konnten die genannten Designaspekte der artifiziellen Klappentaschen abgeleitet werden, die voraussichtlich zu einer Reduktion des thrombogenen Potentials führen. Die Validität dieser Thrombosebewertungen wurde abschließend in einem Vergleich abgeleiteter TAVR-Modelle, die Designaspekte klinisch etablierter TAVR implizierten, mit den klinischen Daten zur Prävalenz und Lokalisierung einer Klappenthrombose untersucht. Mit dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Modell zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR die klinischen Ergebnisse widerspiegelt und eine valide Grundlage für Untersuchungen im Entwicklungsprozess zukünftiger TAVR ist.

In zukünftigen Arbeiten ist es vorstellbar, das entwickelte Thrombosebewertungsmodell von TAVR in zulassungsrelevanten Prüfungen einzusetzen. Dafür könnte eine Übertragung der Methode auf patientenspezifische Aortenwurzelgeometrien und eine Berücksichtigung des Implantationsprozesses von TAVR ein erster Schritt sein, um die Simplifikationen der Simulationen zu reduzieren und realistischere Szenarien zu untersuchen. Ziel zulassungsrelevanter Untersuchungen könnte es sein, virtuelle Patientenkohorten hinsichtlich des Thromboserisikos innovativer TAVR Konzepte zu untersuchen und somit das Risiko und die Kosten aufwändiger Tierversuche und präklinischer Studien zu senken und die Sicherheit von TAVR zu erhöhen.

Literatur

- [1] Deutsche Herzstiftung. "Deutscher Herzbericht 2021". In: Jährlicher Herzbericht (2021).
- [2] Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A. et al. "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description". In: *Circulation* 106.24 (2002), S. 3006–3008.
- [3] Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M. J. et al. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients". In: *The New England journal of medicine* 374.17 (2016), S. 1609–1620.
- [4] Mack, M. J., Leon, M. B., Thourani, V. H. et al. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients". In: *The New England journal of medicine* 380.18 (2019), S. 1695–1705.
- [5] Kuck, K.-H., Bleiziffer, S., Eggebrecht, H. et al. "Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020". In: *Der Kardiologe* 14 (2020), S. 182–204.
- [6] Popma, J. J., Deeb, G. M., Yakubov, S. J. et al. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients". In: *The New England journal of medicine* 380.18 (2019), S. 1706–1715.
- [7] Waksman, R., Rogers, T., Torguson, R. et al. "Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis". In: *Journal of the American College of Cardiology* 72.18 (2018), S. 2095–2105.
- [8] Food and Drug Administration. FDA expands indication for several transcatheter heart valves to patients at low risk for death or major complications associated with open-heart surgery. 16.08.2019.
- [9] Price, J., Bob-Manuel, T., Aymond, J. et al. "Low risk TAVR: Long- term considerations and appropriate patient selection". In: *Progress in cardiovascular diseases* 63.3 (2020), S. 377–382.
- [10] Makkar, R. R., Fontana, G., Jilali, H. et al. "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves". In: *The New England journal of medicine* 373.21 (2015), S. 2015–2024.
- [11] Chakravarty, T., Søndergaard, L., Friedman, J. et al. "Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: An observational study". In: *The Lancet* 389.10087 (2017), S. 2383–2392.
- [12] Makkar, R. R. und Chakravarty, T. "Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: New Problem, New Insights". In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10.7 (2017), S. 698–700.
- [13] Virchow, R., Hrsg. *Phlogose und thrombose im Gefässsystem: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt am Main: Von Meidinger Sohn Comp., 1856.
- [14] Lowe, G. D. O. "Virchow's triad revisited: abnormal flow". In: *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* 33.5-6 (2003), S. 455–457.
- [15] Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 5840-1, Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses – Part 1: General requirements. 2021.
- [16] Luraghi, G., Rodriguez Matas, J. F. und Migliavacca, F. "In silico approaches for transcatheter aortic valve replacement inspection". In: *Expert review of cardiovascular therapy* 19.1 (2021), S. 61–70.
- [17] Stiehm, M., Borowski, F., Kaule, S. et al. "Computational flow analysis of the washout of an aortic valve by means of Eulerian transport equation". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 5.1 (2019), S. 123–126.

- [18] Hedayat, M., Asgharzadeh, H. und Borazjani, I. "Platelet activation of mechanical versus bioprosthetic heart valves during systole". In: *Journal of biomechanics* 56 (2017), S. 111–116.
- [19] Hedayat, M. und Borazjani, I. "Comparison of platelet activation through hinge vs bulk flow in bileaflet mechanical heart valves". In: *Journal of biomechanics* 83 (2019), S. 280–290.
- [20] Khodaei, F., Barakat, M., Abbasi, M. et al. "Incomplete expansion of transcatheter aortic valves is associated with propensity for valve thrombosis". In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 30.1 (2020), S. 39–46.
- [21] Vahidkhah, K. und Azadani, A. N. "Supra-annular Valve-in-Valve implantation reduces blood stasis on the transcatheter aortic valve leaflets". In: *Journal of biomechanics* 58 (2017), S. 114–122.
- [22] Wei, Z. A., Sonntag, S. J., Toma, M. et al. "Computational Fluid Dynamics Assessment Associated with Transcatheter Heart Valve Prostheses: A Position Paper of the ISO Working Group". In: *Cardiovascular engineering and technology* 9.3 (2018), S. 289–299.
- [23] Ghosh, R. P., Marom, G., Bianchi, M. et al. "Numerical evaluation of transcatheter aortic valve performance during heart beating and its post-deployment fluid-structure interaction analysis". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 19.5 (2020), S. 1725–1740.
- [24] Midha, P. A., Raghav, V., Sharma, R. et al. "The Fluid Mechanics of Transcatheter Heart Valve Leaflet Thrombosis in the Neosinus". In: *Circulation* 136.17 (2017), S. 1598–1609.
- [25] Hatoum, H., Maureira, P., Lilly, S. und Dasi, L. P. "Impact of Leaflet Laceration on Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Washout: BASILICA to Solve Neosinus and Sinus Stasis". In: *JACC. Cardiovascular interventions* 12.13 (2019), S. 1229–1237.
- [26] Bley, C.-H., Centgraf, M., Cieslik, A. et al. *I care Anatomie, Physiologie*. Georg Thieme Verlag, 2019.
- [27] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. et al., Hrsg. *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2018.
- [28] Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. et al. "3.6 Herzklappen im Überblick (Ventilebene und Herzskelett)". In: *Prometheus LernAtlas - Innere Organe*. Hrsg. von Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. et al. Georg Thieme Verlag, 2018.
- [29] Schünke, M., Schulte, E. und Schumacher, U. *Innere Organe*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Prometheus. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, 2018.
- [30] Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B. und Dietel, M., Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. ABW Verlag, 2020.
- [31] Bauer, K. und Ennker, J. *Herzklappenchirurgie: Ein Patientenratgeber*. 2., aktualisierte Aufl. Operationen am Herzen. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2005.
- [32] Blum, Erich, H. und Müller-Wieland D, Hrsg. *Thieme: Klinische Pathophysiologie*. 11. Stuttgart: Thieme Verlag, 2020.
- [33] Fattouch, K., Lancellotti, P., Vannan, M. A. und Speziale, G., Hrsg. *Advances in treatments for aortic valve and root diseases*. Cham: Springer Verlag, 2018.
- [34] Lang, F. und Lang, P. A. *Basiswissen Physiologie: Mit 46 Tabellen*. 2., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer Verlag, 2007.
- [35] Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. et al. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, 2019.
- [36] Schmidt, R. F., Lang, F. und Thews, G., Hrsg. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005.

- [37] Schmidt, R. F., Lang, F. und Heckmann, M., Hrsg. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit herausnehmbaren Repetitorium. 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer-Lehrbuch. Heidelberg: Springer Medizin-Verlag, 2010.
- [38] Stangl, K. und Möckel, M. "Aortenstenose". In: Harrisons Innere Medizin. Hrsg. von Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B. und Dietel, M. ABW Verlag, 2020.
- [39] Schmid, C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2014.
- [40] Wintermantel, E. und Ha, S.-W. Medizintechnik: Life Science Engineering ; Interdisziplinarität, Biokompatibilität, Technologien, Implantate, Diagnostik, Werkstoffe, Zertifizierung, Business. 5., überarb. und erw. Aufl. Springer Science und Business Media Verlag, 2009.
- [41] Anderson, R. H. "Measurement of aortic diameter". In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery (1997), S. 146.
- [42] Anderson, R. H. "Clinical anatomy of the aortic root". In: Heart (British Cardiac Society) 84.6 (2000), S. 670–673.
- [43] Ho, S. Y. "Structure and anatomy of the aortic root". In: European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 10.1 (2009), S. i3–10.
- [44] Reul, A., Vahlbruch, A., Giersiepen, M. et al. "The geometry of the aortic root in health, at valve disease and after valve replacement". In: Journal of biomechanics 23(2) (1990), S. 182–191.
- [45] Reid, K. "The anatomy of the sinus of Valsalva". In: Thorax 25.1 (1970), S. 79–85.
- [46] Bierbach, B. O., Aicher, D., Issa, O. A. et al. "Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function". In: European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 38.4 (2010), S. 400–406.
- [47] Swanson, W. M. und Clark, R. E. "Dimensions and Geometric Relationships of the Human Aortic Value as a Function of Pressure". In: Circulation Research 35 (1974), S. 871–882.
- [48] Piazza, N., Onuma, Y., Jesserun, E. et al. "Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve". In: JACC. Cardiovascular interventions 1.3 (2008), S. 310–316.
- [49] Brewer, R. J., Deck, J. D., Capati, B. und Nolan, S. P. "The dynamic aortic root". In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 72.3 (1976), S. 413–417.
- [50] Steffel, J. und Lüscher, T. Herz-Kreislauf. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2014.
- [51] Hall, J. E. und Hall, M. E. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
- [52] Silbernagl, S. und Lang, F. Taschenatlas Pathophysiologie. 5., unveränderte Auflage. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag, 2018.
- [53] Bauer, K. und Ennker, J. Herzklappenchirurgie: Ein Patientenratgeber. Operationen am Herzen. Dordrecht: Springer, 2005.
- [54] Bellhouse, B. J. und Talbot, L. "The fluid mechanics of the aortic valve". In: Journal of Fluid Mechanics 35.4 (1969), S. 721–735.
- [55] Larsen, R. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2016.
- [56] European Society of Cardiology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. "ESC/EACTS Pocket Guidelines - Management von Herzklappenerkrankungen". In: Björn Bruckmeier Verlag (2017).

- [57] Yap, C.-H., Dasi, L. P. und Yoganathan, A. P. "Dynamic hemodynamic energy loss in normal and stenosed aortic valves". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 132.2 (2010), S. 021005.
- [58] Iung, 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.
- [59] Peeters, F. E. C. M., Meex, S. J. R., Dweck, M. R. et al. "Calcific aortic valve stenosis: hard disease in the heart: A biomolecular approach towards diagnosis and treatment". In: *European heart journal* 39.28 (2018), S. 2618–2624.
- [60] Otto, C. M., Pearlman, A. S. und Gardner, C. L. "Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by doppler echocardiography". In: *Journal of the American College of Cardiology* 13.3 (1989), S. 545–550.
- [61] Roger, V. L., Tajik, A. J., Bailey, K. R. et al. "Progression of aortic stenosis in adults: New appraisal using Doppler echocardiography". In: *American Heart Journal* (1990), S. 331–338.
- [62] Faggiano, P., Aurigemma, G. P., Rusconi, C. und Gaaschm William H. "Progression of valvular aortic stenosis in adults: Literature review and clinical implications". In: *American Heart Journal* 132.2 (1995), S. 408–417.
- [63] Cao, C., Ang, S. C., Indraratna, P. et al. "Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis". In: *Annals of cardiothoracic surgery* 2.1 (2013), S. 10–23.
- [64] Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D. et al. "EuroSCORE II". In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41.4 (2012), S. 734–44.
- [65] Kumar, A., Sato, K., Narayanswami, J. et al. "Current Society of Thoracic Surgeons Model Reclassifies Mortality Risk in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement". In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 11.9 (2018), e006664.
- [66] Glaser, N., Jackson, V., Holzmann, M. J. et al. "Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years". In: *European heart journal* 37.34 (2016), S. 2658–2667.
- [67] Kaneko, T., Aranki, S., Javed, Q. et al. "Mechanical versus bioprosthetic mitral valve replacement in patients <65 years old". In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 147.1 (2014), S. 117–126.
- [68] Thyregod, H. G. H., Steinbrüchel, D. A., Ihlemann, N. et al. "Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial". In: *Journal of the American College of Cardiology* 65.20 (2015), S. 2184–2194.
- [69] Reardon, M. J., van Mieghem, N. M., Popma, J. J. et al. "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients". In: *The New England journal of medicine* 376.14 (2017), S. 1321–1331.
- [70] Thourani, V. H., Kodali, S., Makkar, R. R. et al. "Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis". In: *The Lancet* 387.10034 (2016), S. 2218–2225.
- [71] Sinning, J.-M., Werner, N., Nickenig, G. und Grube, E. "Next-generation transcatheter heart valves: current trials in Europe and the USA". In: *Methodist DeBakey cardiovascular journal* 8.2 (2012), S. 9–12.
- [72] Todaro, D., Picci, A. und Barbanti, M. "Current TAVR Devices: Technical characteristics and evidence to date for FDA- and CE Mark-approved valves". In: *Cardiac Intervention Today* 11(2) (2017), S. 53–58.
- [73] Tzikas, A., Amrane, H., Bedogni, F. et al. "Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Portico System: 10 Things to Remember". In: *Journal of interventional cardiology* 29.5 (2016), S. 523–529.

- [74] Webb, J., Landes, U. und Wood, D. "A New and Improved Transcatheter Aortic Valve for Routine Use?" In: JACC. Cardiovascular interventions 13.21 (2020), S. 2479–2481.
- [75] Willson, A. B., Rodès-Cabau, J., Wood, D. A. et al. "Transcatheter aortic valve replacement with the St. Jude Medical Portico valve: first-in-human experience". In: Journal of the American College of Cardiology 60.7 (2012), S. 581–586.
- [76] Writer, S. Medtronic Launches Head-to-Head TAVR Study Comparing the Evolut TAVR Platform Against the Edwards SAPIEN Valve in Small Annulus Patients. 2020.
- [77] Ali, N. und Blackmann, D. J. "TAVI: Which Valve for which patient? A review of the technical challenges and optimal valve choices in different clinical and anatomic scenarios". In: Cardiac Intervention Today 13(2) (2019), S. 72–78.
- [78] Barbanti, M., Buccheri, S., Rodés-Cabau, J. et al. "Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis". In: International journal of cardiology 245 (2017), S. 83–89.
- [79] Chamandi, C., Puri, R., Rodriguez-Gabella, T. und Rodés-Cabau, J. "Latest-Generation Transcatheter Aortic Valve Replacement Devices and Procedures". In: The Canadian journal of cardiology 33.9 (2017), S. 1082–1090.
- [80] Fanning, J. P., Platts, D. G., Walters, D. L. und Fraser, J. F. "Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): valve design and evolution". In: International journal of cardiology 168.3 (2013), S. 1822–1831.
- [81] Prendergast, B. D., Baumgartner, H., Delgado, V. et al. "Transcatheter heart valve interventions: where are we? Where are we going?" In: heart journal 40.5 (2019), S. 422–440.
- [82] Ribeiro, H. B., Urena, M., Kuck, K.-H. et al. "Edwards CENTERA valve". In: Euro-Intervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 8 Suppl Q (2012), Q79–82.
- [83] Rotman, O. M., Bianchi, M., Ghosh, R. P. et al. "Principles of TAVR valve design, modelling, and testing". In: Expert review of medical devices 15.11 (2018), S. 771–791.
- [84] Schäfer, A., Conradi, L. und Schäfer, U. "Die Therapie der Aortenklappenstenose mit TAVI-Systemen der nächsten Generation". In: Aktuelle Kardiologie 5.01 (2016), S. 52–58.
- [85] Tzikas, A., Chrissoheris, M., Halapas, A. und Spargias, K. "PorticoŽ Transcatheter Heart Valve". In: ().
- [86] Stoeckel, D. "Nitinol medical devices and implants". In: Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies 9.2 (2000), S. 81–88.
- [87] Mackay, T. G., Wheatly, D. J., Bernacca, G. M. et al. "New polyurethane heart valve prosthesis: design, manufacture and evaluation". In: Biomaterials 17 (1996), S. 1957–1863.
- [88] Gallocher, S. L., Aguirre, A. F., Kasyanov, V. et al. "A novel polymer for potential use in a trileaflet heart valve". In: Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials 79.2 (2006), S. 325–334.
- [89] Rahmani, B., Tzamtzis, S., Ghanbari, H. et al. "Manufacturing and hydrodynamic assessment of a novel aortic valve made of a new nanocomposite polymer". In: Journal of biomechanics 45.7 (2012), S. 1205–1211.
- [90] Claiborne, T. E., Xenos, M., Sheriff, J. et al. "Toward optimization of a novel trileaflet polymeric prosthetic heart valve via device thrombogenicity emulation". In: ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs) 59.3 (2013), S. 275–283.
- [91] Rotman, O. M., Kovarovic, B., Chiu, W.-C. et al. "Novel Polymeric Valve for Transcatheter Aortic Valve Replacement Applications: In Vitro Hemodynamic Study". In: Annals of biomedical engineering 47.1 (2019), S. 113–125.

- [92] FDA. "Boston Scientific Announces LOTUS Edge™ Aortic Valve System Voluntary Recall and Product Discontinuation". In: FDA 2021 (11.01.2021).
- [93] Choudhury, T., Solomonica, A. und Bagur, R. "The Evolut R and Evolut PRO transcatheter aortic valve systems". In: Expert review of medical devices 16.1 (2019), S. 3–9.
- [94] Moriyama, N., Lehtola, H., Miyashita, H. et al. "Hemodynamic comparison of transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 Ultra versus SAPIEN 3: The HomoSAPIEN registry". In: Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 97.7 (2020), E982–E991.
- [95] www.bostonscientific.com. ACURATE neo™ Aortic Valve System. 23.12.2020.
- [96] Corcione, N., Berni, A., Ferraro, P. et al. "Transcatheter aortic valve implantation with the novel-generation Navitor device: Procedural and early outcomes". In: Catheter Cardiovascular Intervention 100 (2022), S. 114–119.
- [97] Mas-Peiro, S., Fichtlscherer, S., Walther, C. und Vasa-Nicotera, M. "Current issues in transcatheter aortic valve replacement". In: Journal of thoracic disease 12.4 (2020), S. 1665–1680.
- [98] van Rosendaal, P. J., Delgado, V. und Bax, J. J. "Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review". In: European Heart Journal 39.21 (2018), S. 2003–2013.
- [99] Kodali, S. Transcatheter Aortic Valve Replacement, An Issue of Interventional Cardiology Clinics. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [100] Athappan, G., Patvardhan, E., Tuzcu, E. M. et al. "Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature". In: Journal of the American College of Cardiology 61.15 (2013), S. 1585–1595.
- [101] Athappan, G., Gajulapalli, R. D., Sengodan, P. et al. "Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature". In: Journal of the American College of Cardiology 63.20 (2014), S. 2101–2110.
- [102] Arsalan, M. und Walther, T. "Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation". In: Nature reviews. Cardiology 13.6 (2016), S. 360–367.
- [103] Capodanno, D., Petronio, A. S., Prendergast, B. et al. "Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)". In: European Heart Journal 38.45 (2017), S. 3382–3390.
- [104] Doris, M. K. und Dweck, M. R. "Is bioprosthetic leaflet thrombosis a trigger to valve degeneration?" In: Heart (British Cardiac Society) 104.10 (2018), S. 792–793.
- [105] Brown, R. A., Reid, A. B., Turaga, M. et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis Post Transcatheter Aortic Valve Replacement – An Update for 2020". In: Structural Heart 4.5 (2020), S. 369–381.
- [106] Oliveira, D. C., Okutucu, S., Russo, G. und Martins, E. C. C. "The Issue of Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation". In: Cardiology research 11.5 (2020), S. 269–273.
- [107] Rashid, H. N., Brown, A. J., McCormick, L. M. et al. "Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter Aortic Valve Replacement Detected by Multidetector Computed Tomography - A Review of Current Evidence". In: Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 82.7 (2018), S. 1735–1742.

- [108] Latib, A., Naganuma, T., Abdel-Wahab, M. et al. "Treatment and Clinical Outcomes of Transcatheter Heart Valve Thrombosis". In: *Circ Cardiovasc Interv* 8.4 (2015), e001779.
- [109] Salido-Tahoces, L., Hernandez-Antolin, R.-A., Fernandez-Golfin, C. et al. "The Cases of Early Lotus Valve Thrombosis". In: *JACC. Cardiovascular interventions* 9.9 (2016), S. 981–983.
- [110] Sherwood, M. W. und Vora, A. N. "Challenges in Aortic Stenosis: Review of Antiplatelet/Anticoagulant Therapy Management with Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): TAVR with Recent PCI, TAVR in the Patient with Atrial Fibrillation, and TAVR Thrombosis Management". In: *Current cardiology reports* 20.12 (2018), S. 130.
- [111] Kanjanathai, S., Pirelli, L., Nalluri, N. und Kliger, C. A. "Subclinical leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve replacement". In: *Journal of interventional cardiology* 31.5 (2018), S. 640–647.
- [112] Hansson, N. C., Grove, E. L., Andersen, H. R. et al. "Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications". In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.19 (2016), S. 2059–2069.
- [113] Leetmaa, T., Hansson, N. C., Leipsic, J. et al. "Early Aortic Transcatheter Heart Valve Thrombosis: Diagnostic value of contrast-enhanced multidetector computed tomography". In: *Circ Cardiovasc Interv* 8(4) (2015), e001596.
- [114] Marwan, M., Mekkhala, N., Göller, M. et al. "Leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve implantation". In: *Journal of cardiovascular computed tomography* 12.1 (2018), S. 8–13.
- [115] Pache, G., Schoechlin, S., Blanke, P. et al. "Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves". In: *European heart journal* 37.28 (2016), S. 2263–2271.
- [116] Yanagisawa, R., Hayashida, K., Yamada, Y. et al. "Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR". In: *JACC. Cardiovascular imaging* 10.1 (2016), S. 1–11.
- [117] Laschinger, J. C., Wu, C., Ibrahim, N. G. und Shuren, J. E. "Reduced Leaflet Motion in Bioprosthetic Aortic Valves—The FDA Perspective". In: *The New England journal of medicine* 373.21 (2015), S. 1996–1998.
- [118] Rosseel, L., Backer, O. de und Søndergaard, L. "Clinical Valve Thrombosis and Subclinical Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is There a Need for a Patient-Tailored Antithrombotic Therapy?" In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 6 (2019), S. 44.
- [119] Cito, S., Mazzeo, M. D. und Badimon, L. "A review of macroscopic thrombus modeling methods". In: *Thrombosis research* 131.2 (2013), S. 116–124.
- [120] Raghav, V., Clifford, C., Midha, P. et al. "Three-dimensional extent of flow stagnation in transcatheter heart valves". In: *Journal of the Royal Society, Interface* 16.154 (2019), S. 20190063.
- [121] Wolberg, A. S., Aleman, M. M., Leiderman, K. und Machlus, K. R. "Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited". In: *Anesthesia and analgesia* 114.2 (2012), S. 275–285.
- [122] Linnemann, B. und Lindhoff-Last, E., Hrsg. *Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin. Virchow-Trias*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2005.
- [123] Furie, B. und Furie, B. C. "Mechanism of Thrombus Formation". In: *The New England journal of medicine* 359(9) (2008), S. 938–949.
- [124] Malek, A. M., Alper, S. I. und Izumo, S. "Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis". In: *JAMA* 282 (1999), S. 2035–2042.
- [125] Chiu, J.-J. und Chien, S. "Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives". In: *Physiological reviews* 91.1 (2011), S. 327–387.

- [126] Grigioni, M., Daniele, C., D'Avenio, G. und Barbaro, V. "A discussion on the threshold limit for hemolysis related to Reynolds shear stress". In: *Journal of Biomechanics* 32 (1999), S. 1107–1112.
- [127] Jones, S. A. "A relationship between reynolds stresses and viscous dissipation: Implications to red cell damage". In: *Annals of biomedical engineering* 23 (1995), S. 21–28.
- [128] Ge, L., Dasi, L. P., Sotiropoulos, F. und Yoganathan, A. P. "Characterization of hemodynamic forces induced by mechanical heart valves: Reynolds vs. viscous stresses". In: *Annals of biomedical engineering* 36.2 (2008), S. 276–297.
- [129] Morshed, K. N., Bark Jr., D., Forleo, M. und Dasi, L. P. "Theory of predict shear stress on cells in turbulent blood flow". In: *PloS one* 9(8) (2014), S. 1–17.
- [130] Sakariassen, K. S., Orning, L. und Turitto, V. T. "The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation". In: *Future science OA* 1.4 (2015), FSO30.
- [131] Shankaran, H., Alexandridis, P. und Neelamegham, S. "Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension". In: *Blood* 101.7 (2003), S. 2637–2645.
- [132] Holme, P. A., Orvim, U., Hamers, M. J. et al. "Shear-Induced Platelet Activation and Platelet Microparticle Formation at Blood Flow Conditions as in Arteries With a Severe Stenosis". In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17 (1997), S. 646–653.
- [133] Chen, Z., Mondal, N. K., Ding, J. et al. "Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress". In: *Molecular and cellular biochemistry* 409.1-2 (2015), S. 93–101.
- [134] Bark, D. L., Para, A. N. und Ku, D. N. "Correlation of thrombosis growth rate to pathological wall shear rate during platelet accumulation". In: *Biotechnology and bioengineering* 109.10 (2012), S. 2642–2650.
- [135] Ducci, A., Tzamtzis, S., Mullen, M. J. und Burriesci, G. "Phase-resolved velocity measurements in der Vasalva sinus downstream of a Transcatheter Aortic Valve". In: *16th International Symposium on applications of laser techniques to fluid mechanics Lisbon, Portugal* (2012), S. 9–12.
- [136] Ducci, A., Tzamtzis, S., Mullen, M. J. und Burriesci, G. "Hemodynamic in the Valsalva Sinuses after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)". In: *The Journal of Heart Valve Disease* 22 (2013), S. 688–696.
- [137] Ducci, A., Pirisi, F., Tzamtzis, S. und Burriesci, G. "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.
- [138] Hein, M., Minners, J., Jander, N. et al. "Haemodynamic prosthetic valve performance in patients with early leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation". In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 108.9 (2019), S. 1017–1024.
- [139] Gülan, U., Appa, H., Corso, P. et al. "Performance analysis of the transcatheter aortic valve implantation on blood flow hemodynamics: An optical imaging-based in vitro study". In: *Artificial organs* 43.10 (2019), E282–E293.
- [140] Bellhouse, B. J. und Bellhouse, F. H. "Fluid Mechanics of the aortic root with application to coronary flow". In: *Nature* 219.5158 (1968), S. 1059–1061.
- [141] Bellhouse, B. J. und Bellhouse, F. H. "Mechanism of closure of the aortic valve". In: *Nature* 217 (1968), S. 86–87.
- [142] Balachandran, K., Sucosky, P. und Yoganathan, A. P. "Hemodynamics and mechanobiology of aortic valve inflammation and calcification". In: *International journal of inflammation* 2011 (2011), S. 263870.
- [143] Salmonsmith, J., Tango, A. M., Ducci, A. und Burriesci, G. "Haemodynamic Issues with Transcatheter Aortic Valve Implantation". In: *Transgenic neuroscience research*. Bd. 34. 2019, S. 47–59.

- [144] Sacks, M. S., David Merryman, W. und Schmidt, D. E. "On the biomechanics of heart valve function". In: *Journal of biomechanics* 42.12 (2009), S. 1804–1824.
- [145] Toninato, R., Salmon, J., Susin, F. M. et al. "Physiological vortices in the sinuses of Valsalva: An in vitro approach for bio-prosthetic valves". In: *Journal of biomechanics* 49.13 (2016), S. 2635–2643.
- [146] Sacks, M. S. und Yoganathan, A. P. "Heart valve function: a biomechanical perspective". In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 362.1484 (2007), S. 1369–1391.
- [147] Amindari, A., Saltik, L., Kirkkopru, K. et al. "Assessment of calcified aortic valve leaflet deformations and blood flow dynamics using fluid-structure interaction modeling". In: *Informatics in Medicine Unlocked* 9 (2017), S. 191–199.
- [148] Yoganathan, A. P. "Fluid mechanics of aortic stenosis". In: *European Heart Journal* 9 Suppl E.suppl_E (1988), S. 13–17.
- [149] Dasi, L. P., Hatoum, H., Kheradvar, A. et al. "On the Mechanics of Transcatheter Aortic Valve Replacement". In: *Annals of biomedical engineering* 45.2 (2017), S. 310–331.
- [150] Akins, C. W., Travis, B. und Yoganathan, A. P. "Energy loss for evaluating heart valve performance". In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136.4 (2008), S. 820–833.
- [151] Saikrishnan, N., Gupta, S. und Yoganathan, A. P. "Hemodynamics of the Boston Scientific Lotus™ Valve: An In Vitro Study". In: *Cardiovascular Engineering and Technology* 4.4 (2013), S. 427–439.
- [152] Baskurt, O. K. und Melselmann, H. J. "Blood Rheology and Hemodynamics". In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 29(5) (2003), S. 435–450.
- [153] Anand, M. und Rajagopal, K. "A Short Review of Advances in the Modelling of Blood Rheology and Clot Formation". In: *Fluids* 2.3 (2017), S. 35.
- [154] Goodman, P. D., Barlow, E. T., Crapo, P. M. et al. "Computational model of device-induced thrombosis and thromboembolism". In: *Annals of biomedical engineering* 33.6 (2005), S. 780–797.
- [155] Menichini, C. und Xu, X. Y. "Mathematical modeling of thrombus formation in idealized models of aortic dissection: initial findings and potential applications". In: *Journal of mathematical biology* 73.5 (2016), S. 1205–1226.
- [156] Wu, W.-T., Jamiolkowski, M. A., Wagner, W. R. et al. "Multi-Constituent Simulation of Thrombus Deposition". In: *Scientific reports* 7 (2017), S. 42720.
- [157] Bluestein, D., Niu, L., Schoepfoerster, R. T. und Dewanjee, M. K. "Fluid mechanics of arterial stenosis: Relationship to the development of mural thrombus". In: *Annals of biomedical engineering* 1997.25 (1997), S. 344–356.
- [158] Wu, J., Paden, B. E., Borovetz, H. S. und Antaki, J. F. "Computational fluid dynamics analysis of blade tip clearances on hemodynamic performance and blood damage in a centrifugal ventricular assist device". In: *Artificial organs* 34.5 (2010), S. 402–411.
- [159] Tambasco, M. und Steinman, D. A. "Path-Dependent Hemodynamics of the Stenosed Carotid Bifurcation". In: *Annals of biomedical engineering* 31 (2003), S. 1054–1065.
- [160] Shadden, S. C. und Hendabadi, S. "Potential fluid mechanic pathways of platelet activation". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 12.3 (2013), S. 467–474.
- [161] Wu, J., Yun, B. M., Fallon, A. M. et al. "Numerical investigation of the effects of channel geometry on platelet activation and blood damage". In: *Annals of biomedical engineering* 39.2 (2011), S. 897–910.
- [162] Chan, W., Wong, Y. W. et al. "Numerical Investigation of the Effect of Blade Geometry on Blood Trauma in a Centrifugal Blood Pump". In: *Artificial organs* 26(9) (2002), S. 785–793.

- [163] Alemu, Y. und Bluestein, D. "Flow-induced platelet activation and damage accumulation in a mechanical heart valve: numerical studies". In: *Artificial organs* 31.9 (2007), S. 677–688.
- [164] Yun, B. M., Wu, J., Simon, H. A. et al. "A numerical investigation of blood damage in the hinge area of aortic bileaflet mechanical heart valves during the leakage phase". In: *Annals of biomedical engineering* 40.7 (2012), S. 1468–1485.
- [165] Soares, J. S., Sheriff, J. und Bluestein, D. "A novel mathematical model of activation and sensitization of platelets subjected to dynamic stress histories". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 12.6 (2013), S. 1127–1141.
- [166] Leiderman, K. und Fogelson, A. L. "Grow with the flow: a spatial-temporal model of platelet deposition and blood coagulation under flow". In: *Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA* 28.1 (2011), S. 47–84.
- [167] Di Achille, P., Tellides, G., Figueroa, C. A. und Humphrey, J. D. "A haemodynamic predictor of intraluminal thrombus formation in abdominal aortic aneurysms". In: *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 470.2172 (2014), S. 20140163.
- [168] Hansen, K. B., Arzani, A. und Shadden, S. C. "Mechanical platelet activation potential in abdominal aortic aneurysms". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 137 (2015), S. 1–8.
- [169] Chivukula, V. K., Beckman, J. A., Prisco, A. R. et al. "Small Left Ventricular Size Is an Independent Risk Factor for Ventricular Assist Device Thrombosis". In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 65.2 (2019), S. 152–159.
- [170] Worth, L. P. und Kleinstreuer, C. "Comparison of blood particle deposition models for non-parallel flow domains". In: *Journal of biomechanics* 36.3 (2003), S. 421–430.
- [171] Einav, S. und Bluestein, D. "Dynamics of Blood Flow and Platelet Transport in Pathological Vessels". In: *Annals of the new York Academy of Sciences* 1015(1) (2004), S. 351–366.
- [172] Grigioni, M., Morbiducci, U., D'Avenio, G. et al. "A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 4.4 (2005), S. 249–260.
- [173] Nobili, M., Sheriff, J., Morbiducci, U. et al. "Platelet activation due to hemodynamic shear stresses: damage accumulation model and comparison to in vitro measurements". In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 54.1 (2008), S. 64–72.
- [174] Fogelson, A. L. und Guy, R. D. "Immersed-boundary-type models of intravascular platelet aggregation". In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 197.25-28 (2008), S. 2087–2104.
- [175] Basciano, C., Kleinstreuer, C., Hyun, S. und Finol, E. A. "A relation between near-wall particle-hemodynamics and onset of thrombus formation in abdominal aortic aneurysms". In: *Annals of biomedical engineering* 39.7 (2011), S. 2010–2026.
- [176] Sorensen, E. N., Burgreen, G. W., Wagner, W. R. und Antaki, J. F. "Computational Simulation of Platelet Deposition and Activation: II. Results for Poiseuille Flow over Collagen". In: *Annals of biomedical engineering* 27 (1999), S. 449–458.
- [177] Anand, M., Rajagopal, K. und Rajagopal, K. R. "A Model Incorporating Some of the Mechanical and Biochemical Factors Underlying Clot Formation and Dissolution in Flowing Blood". In: *Journal of Theoretical Medicine* 5.3-4 (2003), S. 183–218.
- [178] Bedekar, A. S., Pant, K., Ventikos, Y. und Sundaram, S. "A Computational Model Combining Vascular Biology and Haemodynamics for Thrombosis Prediction in Anatomically Accurate Cerebral Aneurysms". In: *Food and Bioproducts Processing* 83.2 (2005), S. 118–126.

- [179] Bodnár, T. und Sequeira, A. "Numerical Simulation of the Coagulation Dynamics of Blood". In: Computational and Mathematical Methods in Medicine 9.2 (2008), S. 83–104.
- [180] Biasetti, J., Spazzini, P. G., Swedenborg, J. und Gasser, T. C. "An integrated fluid-chemical model toward modeling the formation of intra-luminal thrombus in abdominal aortic aneurysms". In: Frontiers in physiology 3 (2012), S. 266.
- [181] Ghirelli, F. und Leckner, B. "Transport equation for the local residence time of a fluid". In: Chemical Engineering Science 59.3 (2004), S. 513–523.
- [182] Esmaily-Moghadam, M., Hsia, T.-Y. und Marsden, A. L. "A non-discrete method for computation of residence time in fluid mechanics simulations". In: Physics of fluids (Woodbury, N.Y. : 1994) 25.11 (2013), S. 110802.
- [183] Taylor, J. O., Meyer, R. S., Deutsch, S. und Manning, K. B. "Development of a computational model for macroscopic predictions of device-induced thrombosis". In: Bio-mechanics and modeling in mechanobiology 15.6 (2016), S. 1713–1731.
- [184] Rossini, L., Martinez-Legazpi, P., Vu, V. et al. "A clinical method for mapping and quantifying blood stasis in the left ventricle". In: Journal of biomechanics 49.11 (2016), S. 2152–2161.
- [185] Menichini, C., Cheng, Z., Gibbs, R. G. J. und Xu, X. Y. "Predicting false lumen thrombosis in patient-specific models of aortic dissection". In: Journal of the Royal Society, Interface 13.124 (2016).
- [186] Singh-Gryzbon, S., Ncho, B., Sadri, V. et al. "Influence of Patient-Specific Characteristics on Transcatheter Heart Valve Neo-Sinus Flow: An In Silico Study". In: Annals of biomedical engineering 48.10 (2020), S. 2400–2411.
- [187] Hatoum, H., Moore, B. L., Maureira, P. et al. "Aortic sinus flow stasis likely in valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation". In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 154.1 (2017), 32–43.e1.
- [188] Kumar, G., Raghav, V., Lerakis, S. und Yoganathan, A. P. "High Transcatheter Valve Replacement may reduce washout in the aortic sinuses: an in vitro study". In: The Journal of Heart Valve Disease 24(1) (2015), S. 22–29.
- [189] Hatoum, H., Yousefi, A., Lilly, S. et al. "An in vitro evaluation of turbulence after transcatheter aortic valve implantation". In: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 156.5 (2018), S. 1837–1848.
- [190] Pott, D., Sedaghat, A., Schmitz, C. et al. "Hemodynamics inside the neo- and native sinus after TAVR: Effects of implant depth and cardiac output on flow field and coronary flow". In: Artificial organs 45.1 (2020), S. 68–78.
- [191] Hatoum, H., Dollery, J., Lilly, S. M. et al. "Implantation Depth and Rotational Orientation Effect on Valve-in-Valve Hemodynamics and Sinus Flow". In: The Annals of thoracic surgery 106.1 (2018), S. 70–78.
- [192] Hatoum, H. und Dasi, L. P. "Sinus Hemodynamics in Representative Stenotic Native Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves: An In-Vitro Study". In: Fluids 3.3 (2018), S. 56.
- [193] Groves, E. M., Falahatpisheh, A., Su, J. L. und Kheradvar, A. "The effects of positioning of transcatheter aortic valves on fluid dynamics of the aortic root". In: ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 60.5 (2014), S. 545–552.
- [194] Madukauwa-David, I. D., Sadri, V., Midha, P. A. et al. "An Evaluation of the Influence of Coronary Flow on Transcatheter Heart Valve Neo-Sinus Flow Stasis". In: Annals of biomedical engineering 48.1 (2020), S. 169–180.
- [195] Trauzeddel, R. F., Löbe, U., Barker, A. J. et al. "Blood flow characteristics in the ascending aorta after TAVI compared to surgical aortic valve replacement". In: The international journal of cardiovascular imaging 32.3 (2016), S. 461–467.

- [196] Cao, K. und Sucosky, P. "Computational comparison of regional stress and deformation characteristics in tricuspid and bicuspid aortic valve leaflets". In: International journal for numerical methods in biomedical engineering 33.3 (2017), e02798.
- [197] Lui, M., Martino, S., Salerno, M. und Quadrio, M. "On the turbulence modeling of blood flow in a stenotic vessel". In: Journal of Biomechanical Engineering 142.1 (2019).
- [198] Akram M. Shaaban and André J. Duerinckx. "Wall Shear Stress and Early Atherosclerosis". In: American Journal of Roentgenology 174.6 (2000), S. 1657–1665.
- [199] Cibis, M., Potters, W. V., Selwaness, M. et al. "Relation between wall shear stress and carotid artery wall thickening MRI versus CFD". In: Journal of biomechanics 49.5 (2016), S. 735–741.
- [200] Gimbrone, M. A., Resnick, N., Nagel, Tobi, Khachigian, Levon M et al. "Hemodynamics, Endothelial Gene Expression and, Atherogenesis". In: Annals of the new York Academy of Sciences 811.11 (1997), S. 1–11.
- [201] Oldenburg, J., Borowski, F., Schmitz, K.-P. et al. "MRV-validated numerical flow analysis of thrombotic potential of coronary stent designs". In: Current Directions in Biomedical Engineering 5.1 (2019), S. 77–80.
- [202] Tomaszewski, M., Sybilski, K., Baranowski, P. und Małachowski, J. "Experimental and numerical flow analysis through arteries with stent using particle image velocimetry and computational fluid dynamics method". In: Biocybernetics and Biomedical Engineering 40.2 (2020), S. 740–751.
- [203] Tan, F. P. P., Xu, X. Y., Torii, R. et al. "Comparison of Aortic Flow Patterns Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation". In: Cardiovascular Engineering and Technology 3.1 (2012), S. 123–135.
- [204] Basri, A. A., Zuber, M., Basri, E. I. et al. "Fluid Structure Interaction on Paravalvular Leakage of Transcatheter Aortic Valve Implantation Related to Aortic Stenosis: A Patient-Specific Case". In: Computational and Mathematical Methods in Medicine 2020 (2020), S. 9163085.
- [205] Chandra, S., Rajamannan, N. M. und Sucosky, P. "Computational assessment of bicuspid aortic valve wall-shear stress: implications for calcific aortic valve disease". In: Biomechanics and modeling in mechanobiology 11.7 (2012), S. 1085–1096.
- [206] Gilmanov, A. und Sotiropoulos, F. "Comparative hemodynamics in an aorta with bicuspid and trileaflet valves". In: Theoretical and Computational Fluid Dynamics 30.1-2 (2016), S. 67–85.
- [207] Vahidkhah, K., Barakat, M., Abbasi, M. et al. "Valve thrombosis following transcatheter aortic valve replacement: significance of blood stasis on the leaflets". In: European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 51.5 (2017), S. 927–935.
- [208] Ncho, B., Sadri, V., Ortner, J. et al. "In-Vitro Assessment of the Effects of Transcatheter Aortic Valve Leaflet Design on Neo-Sinus Geometry and Flow". In: Annals of biomedical engineering 49.3 (2020), S. 1046–1057.
- [209] Plitman Mayo, R., Yaakobovich, H., Finkelstein, A. et al. "Numerical models for assessing the risk of leaflet thrombosis post-transcatheter aortic valve-in-valve implantation". In: Royal Society open science 7.12 (2020), S. 201838.
- [210] Vahidkhah, K., Javani, S., Abbasi, M. et al. "Blood Stasis on Transcatheter Valve Leaflets and Implications for Valve-in-Valve Leaflet Thrombosis". In: The Annals of thoracic surgery 104.3 (2017), S. 751–759.
- [211] Sorensen, E. N., Burgreen, G. W., Wagner, W. R. und Anataki, J. F. "Computational Simulation of Platelet Deposition and Activation: I. Model Development and Properties". In: Annals of biomedical engineering 1999.27 (1999), S. 436–448.
- [212] Borowski, F., Oldenburg, J., Kaule, S. et al. "Assessment of Thrombogenic Potential of Prosthetic Heart Valves based on Particle Image Velocimetry Measurements". In:

29. Fachtagung der Deutschen Gesellschaft fuer Laseranemometrie 6.-8. September, Ilmenau (2022), S. 30.1–30.8.
- [213] Wootton, D. M., Markou, C. P., Hanson, S. R. und Ku, D. N. "A Mechanistic Model of Acute Platelet Accumulation in Thrombogenic Stenoses". In: *Annals of biomedical engineering* 29 (2000), S. 321–329.
- [214] Roberts, W. C. "The Structure of the Aortic Valve in Clinically Isolated Aortic Stenosis: A Autopsy Study of 162 Patients ober 15 years of Age". In: *Circulation* 42 (1970), S. 91–97.
- [215] Thubrikar, M. J., Piepgrass, W. C., Shaner, T. W. und Nolan, S. P. "The design of the normal aortic valve". In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 241.6 (1981), H795–H801.
- [216] Haj-Ali, R., Marom, G., Ben Zekry, S. et al. "A general three-dimensional parametric geometry of the native aortic valve and root for biomechanical modeling". In: *Journal of biomechanics* 45.14 (2012), S. 2392–2397.
- [217] Morganti, S., Valentini, A., Favalli, V. et al. "Aortic root 3D parametric morphological model from 2D-echo images". In: *Computers in biology and medicine* 43.12 (2013), S. 2196–2204.
- [218] Borazjani, I. "A Review of Fluid-Structure Interaction Simulations of Prosthetic Heart Valves". In: *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 25.1-2 (2015), S. 75–93.
- [219] 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), e0154517.
- [220] Bianchi, M., Marom, G., Ghosh, R. P. et al. "Patient-specific simulation of transcatheter aortic valve replacement: impact of deployment options on paravalvular leakage". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 18.2 (2019), S. 435–451.
- [221] 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), e0184729.
- [222] Wang, Q., Kodali, S., Primiano, C. und Sun, W. "Simulations of transcatheter aortic valve implantation: implications for aortic root rupture". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 14.1 (2015), S. 29–38.
- [223] 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.
- [224] Xu, F., Morganti, S., Zakerzadeh, R. et al. "A framework for designing patient-specific bioprosthetic heart valves using immersogeometric fluid-structure interaction analysis". In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 34.4 (2018), e2938.
- [225] Bosmans, B., Famaey, N., Verhoelst, E. et al. "A validated methodology for patient specific computational modeling of self-expandable transcatheter aortic valve implantation". In: *Journal of biomechanics* 49.13 (2016), S. 2824–2830.
- [226] Emendi, M., Sturla, F., Ghosh, R. P. et al. "Patient-Specific Bicuspid Aortic Valve Biomechanics: A Magnetic Resonance Imaging Integrated Fluid-Structure Interaction Approach". In: *Annals of biomedical engineering* 49.2 (2020), S. 627–641.
- [227] Fedele, M., Faggiano, E., Dedè, L. und Quarteroni, A. "A patient-specific aortic valve model based on moving resistive immersed implicit surfaces". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 16.5 (2017), S. 1779–1803.

- [228] Finotello, A., Morganti, S. und Auricchio, F. "Finite element analysis of TAVI: Impact of native aortic root computational modeling strategies on simulation outcomes". In: *Medical engineering & physics* 47 (2017), S. 2–12.
- [229] Fuchs, A., Kofoed, K. F., Yoon, S.-H. et al. "Commissural Alignment of Bioprosthetic Aortic Valve and Native Aortic Valve Following Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement and its Impact on Valvular Function and Coronary Filling". In: *JACC. Cardiovascular interventions* 11.17 (2018), S. 1733–1743.
- [230] Kandail, H. S., Trivedi, S. D., Shaikh, A. C. et al. "Impact of annular and supra-annular CoreValve deployment locations on aortic and coronary artery hemodynamics". In: *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 86 (2018), S. 131–142.
- [231] Luraghi, G., Migliavacca, F., García-González, A. et al. "On the Modeling of Patient-Specific Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Fluid-Structure Interaction Approach". In: *Cardiovascular engineering and technology* 10.3 (2019), S. 437–455.
- [232] Blanke, P., Weir-McCall, J. R., Achenbach, S. et al. "Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography". In: *JACC. Cardiovascular imaging* 12.1 (2019), S. 1–24.
- [233] Deutsches Institut für Normung. DIN EN ISO 5840-3: Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses – Part 3: Heart valve substitutes. 2021.
- [234] Borowski, F., Sämann, M., Pfensig, S. et al. "Fluid-structure interaction of heart valve dynamics in comparison to finite-element analysis". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 4.1 (2018), S. 259–262.
- [235] Raffel, M., Willert, C. E., Scarano, F. et al. *Particle Image Velocimetry*. Cham: Springer International Publishing, 2018.
- [236] Raghav, V., Sastry, S. und Saikrishnan, N. "Experimental Assessment of Flow Fields Associated with Heart Valve Prostheses Using Particle Image Velocimetry (PIV): Recommendations for Best Practices". In: *Cardiovascular engineering and technology* 9.3 (2018), S. 273–287.
- [237] Fernandes, L. S., Bessa, G. M., Gomes, B. und Azevedo, L. "Stereoscopic PIV study of the influence of aortic valve tilt angle on the flow pattern in the ascending aorta region". In: *13th International Symposium on Particle Image Velocimetry, München* (2019).
- [238] Moore, B. L. und Dasi, L. P. "Coronary Flow Impacts Aortic Leaflet Mechanics and Aortic Sinus Hemodynamics". In: *Annals of biomedical engineering* 43.9 (2015), S. 2231–2241.
- [239] Gunning, P. S., Saikrishnan, N., McNamara, L. M. und Yoganathan, A. P. "An in vitro evaluation of the impact of eccentric deployment on transcatheter aortic valve hemodynamics". In: *Annals of biomedical engineering* 42.6 (2014), S. 1195–1206.
- [240] Hatoum, H., Lilly, S., Maureira, P. et al. "Sinus Hemodynamics After Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve". In: *The Annals of thoracic surgery* 110.4 (2020), S. 1348–1356.
- [241] Heitkemper, M., Hatoum, H. und Dasi, L. P. "In vitro hemodynamic assessment of a novel polymeric transcatheter aortic valve". In: *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* 98 (2019), S. 163–171.
- [242] Leo, H. L., Dasi, L. P., Carberry, J. et al. "Fluid dynamic assessment of three polymeric heart valves using particle image velocimetry". In: *Annals of biomedical engineering* 34.6 (2006), S. 936–952.
- [243] Nitsche, W. und Brunn, A. *Strömungsmesstechnik. 2., aktualisierte und bearbeitete Auflage*. VDI-Buch. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.

- [244] Ncho, B., Sadri, V., Ortner, J. et al. "In-Vitro Assessment of the Effects of Transcatheter Aortic Valve Leaflet Design on Neo-Sinus Geometry and Flow". In: *Annals of biomedical engineering* 49.3 (2021), S. 1046–1057.
- [245] Kasperek, M. und Novakova, L. "High optical quality models for flow visualization and PIV measurement". In: *EPJ Web of Conferences* 264 (2022), S. 01020.
- [246] Hopkins, L. M., Kelly, J. T., Wexler, A. S. und Prasad, A. K. "Particle image velocimetry measurements in complex geometries". In: *Experiments in Fluids* 29.1 (2000), S. 91–95.
- [247] Yip, R., Mongrain, R., Ranga, A. et al. "Development of anatomically correct mock-ups of the aorta for PIV investigations". In: *Proceedings of the Canadian Engineering Education Association (CEEAA)* (2011).
- [248] 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.
- [249] Quosdorf, D., Stiehm, M., Brede, M. et al. "Charakterisierung von Stentstrukturen anhand von Wandschubspannungsverläufen unter Nutzung der Micro-Particle-Image-Velocimetry". In: *Fachtagung Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik 4.–6. September, Rostock* (2012), S. 27.1–27.10.
- [250] Browne, P., Ramuzat, A., Saxena, R. und Yoganathan, A. P. "Experimental Investigation of the Steady Flow Downstream of the St. Jude Bileaflet Heart Valve: A Comparison Between Laser Doppler Velocimetry and Particle Image Velocimetry Techniques". In: *Annals of biomedical engineering* 28 (2000), S. 39–47.
- [251] Lim, W. L., Chew, Y. T., Chew, T. C. und Low, H. T. "Particle Image velocimetry in the investigation of flow past artificial heart valves". In: *Annals of biomedical engineering* 22 (1994), S. 307–318.
- [252] Singh, S. "Refractive Index Measurement and its Applications". In: *Physica Scripta* 65.2 (2002), S. 167–180.
- [253] Borowski, F., Kaule, S., Oldenburg, J. et al. "Analysis of Thrombosis Risk of commissural misaligned Transcatheter Aortic Valve Prostheses using Particle Image Velocimetry". In: *tm - Technisches Messen* (2023), in Begutachtung.
- [254] DeHart, J., Peter, G. W. M., Schreurs, P. J. G. und Baaijens, F. P. T. "A three-dimensional computational analysis of fluid-structure interaction in the aortic valve". In: *Journal of Biomechanics* 36 (2003), S. 103–112.
- [255] Halevi, R., Hamdan, A., Marom, G. et al. "Fluid-structure interaction modeling of calcific aortic valve disease using patient-specific three-dimensional calcification scans". In: *Medical & biological engineering & computing* 54.11 (2016), S. 1683–1694.
- [256] 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.
- [257] Marom, G., Haj-Ali, R., Raanani, E. et al. "A fluid-structure interaction model of the aortic valve with coaptation and compliant aortic root". In: *Medical & biological engineering & computing* 50.2 (2012), S. 173–182.
- [258] 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.
- [259] Mao, W., Wang, Q., Kodali, S. und Sun, W. "Numerical Parametric Study of Paravalvular Leak Following a Transcatheter Aortic Valve Deployment Into a Patient-Specific Aortic Root". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 140.10 (2018).
- [260] Nobari, S., Mongrain, R., Leask, R. und Cartier, R. "The effect of aortic wall and aortic leaflet stiffening on coronary hemodynamic: a fluid-structure interaction study". In: *Medical & biological engineering & computing* 51.8 (2013), S. 923–936.

- [261] Kivi, A. R., Sedaghatizadeh, N., Cazzolato, B. S. et al. "Fluid structure interaction modelling of aortic valve stenosis: Effects of valve calcification on coronary artery flow and aortic root hemodynamics". In: *Computer methods and programs in biomedicine* 196 (2020), S. 105647.
- [262] Wald, S., Liberzon, A. und Avrahami, I. "A numerical study of the hemodynamic effect of the aortic valve on coronary flow". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 17.2 (2018), S. 319–338.
- [263] Piatti, F., Sturla, F., Marom, G. et al. "Hemodynamic and thrombogenic analysis of a trileaflet polymeric valve using a fluid-structure interaction approach". In: *Journal of biomechanics* 48.13 (2015), S. 3641–3649.
- [264] Rocatello, G., Santis, G. de, Bock, S. de et al. "Optimization of a Transcatheter Heart Valve Frame Using Patient-Specific Computer Simulation". In: *Cardiovascular Engineering and Technology* 10.3 (2019), S. 456–468.
- [265] Dowling, C., Firoozi, S. und Brecker, S. J. "First-in-Human Experience With Patient-Specific Computer Simulation of TAVR in Bicuspid Aortic Valve Morphology". In: *JACC. Cardiovascular interventions* 13.2 (2020), S. 184–192.
- [266] Esmailie, F., Razavi, A., Yeats, B. et al. "Biomechanics of Transcatheter Aortic Valve Replacement Complications and Computational Predictive Modeling". In: *Structural Heart* 6.2 (2022), S. 100032.
- [267] Ghosh, R. P., Bianchi, M., Marom, G. et al. "Patient-Specific Computational Approach for Trans Catheter Aortic Valve Replacement (TAVR): Pre-Procedural Planning for Enhancing Performance and Clinical Outcomes". In: *Molecular & Cellular Biomechanics* 16.S2 (2019), S. 12–14.
- [268] Sirois, E., Wang, Q. und Sun, W. "Fluid Simulation of a Transcatheter Aortic Valve Deployment into a Patient-Specific Aortic Root". In: *Cardiovascular Engineering and Technology* 2.3 (2011), S. 186–195.
- [269] Gharai, S. H., Mosadegh, B. und Morsi, Y. "In Vitro Validation of a Numerical Simulation of Leaflet Kinematics in a Polymeric Aortic Valve Under Physiological Conditions". In: *Cardiovascular engineering and technology* 9.1 (2018), S. 42–52.
- [270] 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.
- [271] Caballero, A., Mao, W., McKay, R. und Sun, W. "The impact of balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement on concomitant mitral regurgitation: a comprehensive computational analysis". In: *Journal of the Royal Society, Interface* 16.157 (2019), S. 20190355.
- [272] Pasta, S., Cannata, S., Gentile, G. et al. "Simulation study of transcatheter heart valve implantation in patients with stenotic bicuspid aortic valve". In: *Medical & biological engineering & computing* 58.4 (2020), S. 815–829.
- [273] Toma, M., Chan-Akeley, R., Arias, J. et al. "Fluid-Structure Interaction Analyses of Biological Systems Using Smoothed-Particle Hydrodynamics". In: *Biology* 10.3 (2021), S. 185.
- [274] Lee, J. H., Rygg, A. D., Kolahdouz, E. M. et al. "Fluid-Structure Interaction Models of Bioprosthetic Heart Valve Dynamics in an Experimental Pulse Duplicator". In: *Annals of biomedical engineering* 48.5 (2020), S. 1475–1490.
- [275] Spühler, J. H., Jansson, J., Jansson, N. und Hoffman, J. "3D Fluid-Structure Interaction Simulation of Aortic Valves Using a Unified Continuum ALE FEM Model". In: *Frontiers in physiology* 9 (2018), S. 363.
- [276] Marom, G., Haj-Ali, R., Rosenfeld, M. et al. "Aortic root numeric model: annulus diameter prediction of effective height and coaptation in post-aortic valve repair". In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145.2 (2013), 406–411.e1.

- [277] Ghosh, R. P., Marom, G., Rotman, O. M. et al. "Comparative Fluid-Structure Interaction analysis of polymeric transcatheter and surgical aortic valves hemodynamics and structural mechanics". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 140 (2018), S. 12100-1 - 121002–10.
- [278] Mohammadi, H., Cartier, R. und Mongrain, R. "The impact of the aortic valve impairment on the distant coronary arteries hemodynamics: a fluid-structure interaction study". In: *Medical & biological engineering & computing* 55.10 (2017), S. 1859–1872.
- [279] Mohammadi, H., Cartier, R. und Mongrain, R. "Fiber-reinforced computational model of the aortic root incorporating thoracic aorta and coronary structures". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 17.1 (2018), S. 263–283.
- [280] Nestola, M. G. C., Faggiano, E., Vergara, C. et al. "Computational comparison of aortic root stresses in presence of stentless and stented aortic valve bio-prostheses". In: *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 20.2 (2017), S. 171–181.
- [281] Pan, Y., Qiao, A. und Dong, N. "Fluid-structure interaction simulation of aortic valve closure with various sinotubular junction and sinus diameters". In: *Annals of biomedical engineering* 43.6 (2015), S. 1363–1369.
- [282] Sigüenza, J., Pott, D., Mendez, S. et al. "Fluid-structure interaction of a pulsatile flow with an aortic valve model: A combined experimental and numerical study". In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 34.4 (2018), e2945.
- [283] Wang, Z. C., Yuan, Q., Zhu, H. W. et al. "Computational Modeling for Fluid–Structure Interaction of Bioprosthetic Heart Valve with Different Suture Density: Comparison with Dynamic Structure Simulation". In: *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 31.11 (2017), S. 1757007.
- [284] Bongert, M., Wüst, J., Geller, M. et al. "Comparison of two biological aortic valve prostheses inside patient-specific aorta model by bi-directional fluid-structure interaction". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 4.1 (2018), S. 59–62.
- [285] Sadeghpour, F., Fatouraei, N. und Navidbakhsh, M. "Haemodynamic of blood flow through stenotic aortic valve". In: *Journal of medical engineering & technology* 41.2 (2017), S. 108–114.
- [286] Peskin, C. S. "Flow Patterns Around Heart Valves: A Numerical Method". In: *Journal of Computational Physics* 10 (1972), S. 252–271.
- [287] Bathe, K.-J. *Finite-Elemente-Methoden*. 2., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Berlin u. a.: Springer Verlag, 2002.
- [288] Laurien, E. und Oertel, H. *Numerische Strömungsmechanik: Grundgleichungen und Modelle - Lösungsmethoden - Qualität und Genauigkeit ; mit über 530 Wiederholungs- und Verständnisfragen*. 5., überarb. und erw. Aufl. Lehrbuch. Wiesbaden: Springer Vieweg, 2013.
- [289] Jaiman, R. K. und Joshi, V. *Computational Mechanics of Fluid-Structure Interaction*. Singapore: Springer Singapore, 2022.
- [290] Souli, M. und Benson, D. J., Hrsg. *Arbitrary Lagrangian-Eulerian and Fluid-Structure Interaction: Numerical simulation*. Hoboken, NJ USA: John Wiley & Sons, Inc, 2013.
- [291] Pfensig, S., Kaule, S., Sämann, M. et al. "Assessment of heart valve performance by finite-element design studies of polymeric leaflet-structures". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 3.2 (2017), S. 631–634.
- [292] B. Abramzon and Sirignano. "Fluent Theory Guide". In: *Ansys Inc. Documentation* ().
- [293] Donea, J., Huerta, A., Ponthot, J.-P. und Rodriguez-Ferran, A. "Arbitrary Lagrangian-Eulerian Methodes". In: *The Encyclopedia of Computational Mechanics* 1.14 (2004), S. 413–437.

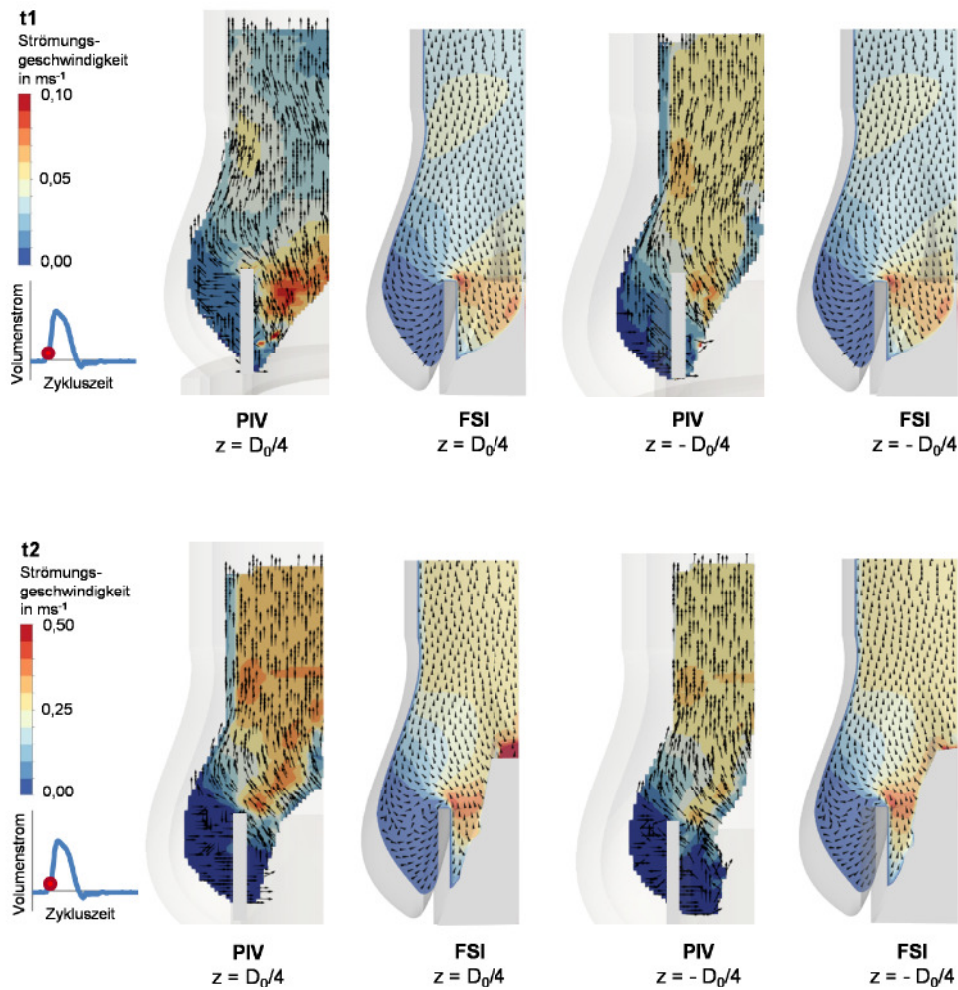
- [294] Cho, Y. I. und Kensey, K. R. "Effects of the non-Newtonian viscosity of blood on flows in a diseased arterial vessel. Part 1: Steady flows". In: *Biorheology* 28.3-4 (1991), S. 241–262.
- [295] Bird, R. B., Armstrong, R. C. und Hassager, O. *Fluid mechanics*. 2. ed. Bd. / R. Byron Bird ... ; Vol. 1. Dynamics of polymeric liquids. New York: Wiley, 1987.
- [296] Vita, F. de, Tullio, M. D. de und Verzicco, R. "Numerical simulation of the non-Newtonian blood flow through a mechanical aortic valve". In: *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 30.1-2 (2016), S. 129–138.
- [297] Billiar, K. L. und Sacks, M. S. "Biaxial mechanical properties of the natural and glutaraldehyde treated aortic valve cusp—Part I: Experimental results". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 122.1 (2000), S. 23–30.
- [298] Martin, C., Pham, T. und Sun, W. "Significant differences in the material properties between aged human and porcine aortic tissues". In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 40.1 (2011), S. 28–34.
- [299] Mohammadi, H., Cartier, R. und Mongrain, R. "3D physiological model of the aortic valve incorporating small coronary arteries". In: *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 33.5 (2017).
- [300] Kivi, A. R., Sedaghatizadeh, N., Cazzolato, B. S. et al. "Fluid structure interaction modelling of aortic valve stenosis: Effects of valve calcification on coronary artery flow and aortic root hemodynamics". In: *Computer methods and programs in biomedicine* 196 (2020), S. 105647.
- [301] Good, B. C. und Manning, K. B. "Computational modeling of the Food and Drug Administration's benchmark centrifugal blood pump". In: *Artificial organs* 44.7 (2020), E263–E276.
- [302] Courant, R., Friedrichs, K. und Lewy, H. "Über die partiellen Differenzengleichungen der mathematischen Physik". In: *Mathematische Annalen* 100.1 (1928), S. 32–74.
- [303] Tango, A. M., Salmonsmith, J., Ducci, A. und Burriesci, G. "Validation and Extension of a Fluid-Structure Interaction Model of the Healthy Aortic Valve". In: *Cardiovascular Engineering and Technology* 9.4 (2018), S. 739–751.
- [304] 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.
- [305] Ghosh, R. P., Marom, G., Bianchi, M. et al. "Numerical evaluation of transcatheter aortic valve performance during heart beating and its post-deployment fluid-structure interaction analysis". In: *Biomechanics and modeling in mechanobiology* 19.5 (2020), S. 1725–1740.
- [306] Rocatello, G., El Faquir, N., Backer, O. de et al. "The Impact of Size and Position of a Mechanical Expandable Transcatheter Aortic Valve: Novel Insights Through Computational Modelling and Simulation". In: *Journal of cardiovascular translational research* 12.5 (2019), S. 435–446.
- [307] Scotti, A., Fovino, L. N., Coisne, A. et al. "10-Year Impact of Transcatheter Aortic Valve Replacement Leaflet Design (Intra- Versus Supra-Annular) in Mortality and Hemodynamic Performance". In: *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9 (2022).
- [308] Tang, G. H., Amat-Santos, I. J., De Backer, O. et al. "Rationale, Definitions, Techniques, and Outcomes of Commissural Alignment in TAVR: From the ALIGN-TAVR Consortium". In: *JACC: Cardiovascular Interventions* 15.15 (2022), S. 1497–1518.
- [309] Khokhar, A. A., Giannini, F. und Colombo, A. "Peri-procedural Complications of Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR)". In: *Interventional Cardiology: Principles and Practice* (2022), S. 604–612.
- [310] Salmonsmith, J., Ducci, A. und Burriesci, G. "Does transcatheter aortic valve alignment matter?" In: *Open Heart* 6 (2019), e001132.

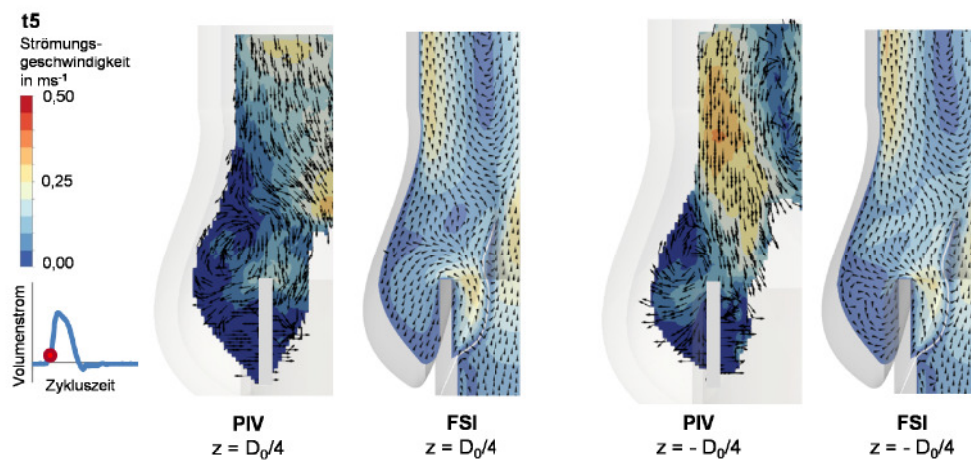
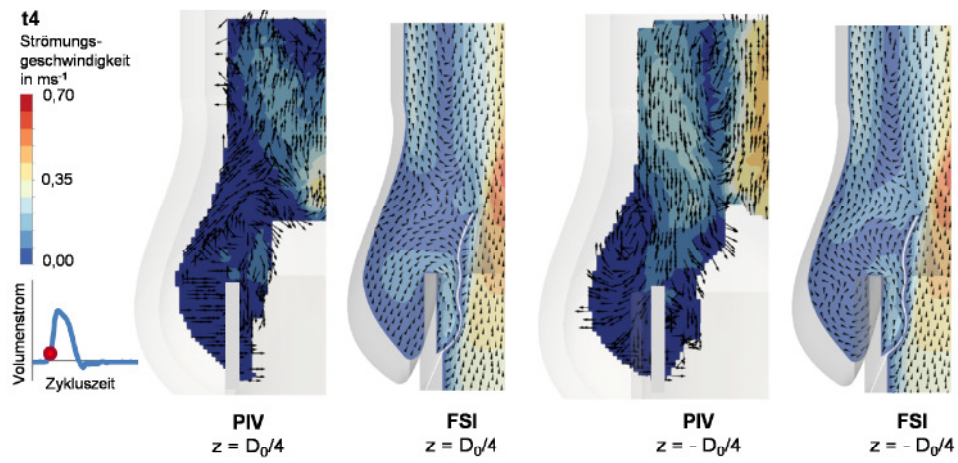
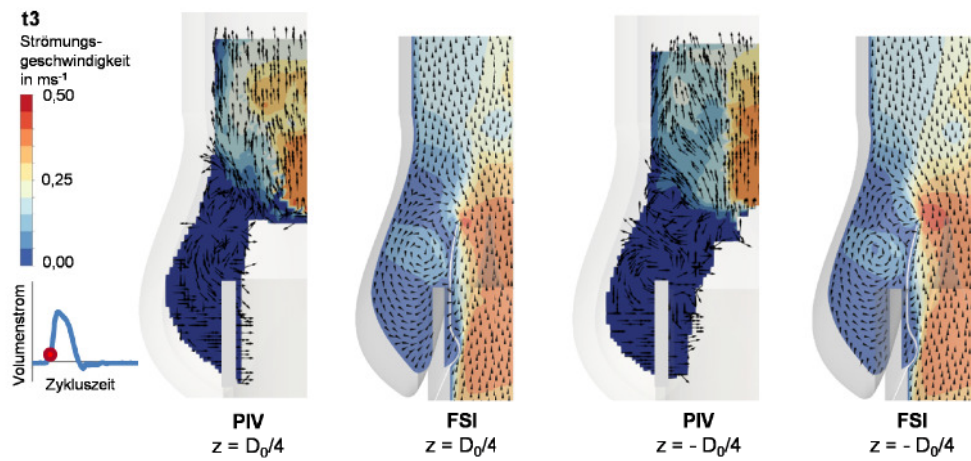
- [311] Borowski, F., Kaule, S., Oldenburg, J. et al. "Particle-Image-Velocimetry zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials von Transkatheter-Aortenklappenprothesen". In: tm - Technisches Messen 89.3 (2022), S. 189–200.
- [312] Blanke, P., Weir-McCall, J. R., Achenbach, S. et al. "Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography". In: JACC. Cardiovascular imaging 12.1 (2019), S. 1–24.

Anhang

A.1 Weitere Validierungsergebnisse für den qualitativen Vergleich zwischen den *in silico* und *in vitro* Ergebnissen

Neben einer detaillierten Betrachtung der Strömungsergebnisse aus den *in vitro* und *in silico* Analysen in der Messebene $z = 0$ mm wurde ein qualitativer Vergleich weiterer Messebenen im Aortenwurzelmodell durchgeführt. Entsprechend der normativen Empfehlungen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR, wurden die auftretenden Geschwindigkeiten qualitativ auch für die Modellebenen $z = D_0/4$ und $z = -D_0/4$ verglichen.





Abkürzungsverzeichnis

AI Aortenklappeninsuffizienz

AKT akoronare Klappentasche

ALE Arbitrary Lagrangian Eulerian

AS Aortenklappenstenose

BE ballonexpandierbar

BRT Blood Residence Time

bspw. beispielsweise

ca. circa

CE Conformité Européenne

CFD Computational Fluid Dynamics

CFL-Zahl Courant-Friedrich-Lewy-Zahl

CO Cardiac Output

DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

DGTHG Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

ECAP Endothelial Cell Activation Potential

EOA effektive Öffnungsfläche

FDA U.S. Food and Drug Administration

FEA Finite-Elemente Analyse

FSI Fluid-Struktur-Interaktion

GOA Geometric Orifice Area

HALT HypoAttenuating Leaflet Thickening

HF Herzfrequenz

IA Interrogation Area

ISO internationale Organisation für Normung

KLT klinische Klappenthrombose

| | |
|-------------|---|
| LDA | Laser-Doppler-Anemometry |
| LKT | linkskoronare Klappentasche |
| LOA | Level of activation |
| LTA | Level of Threshold Activation |
| LV | linksventrikulär |
| LVOT | linksventrikulären Ausflusstraktes |
| MAP | mittlerer Aortaler Druck |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MRV | Magnetic-Resonance-Velocimetry |
| NOC | Number of Cycles |
| OSI | Oscillatory Shear Index |
| PD | Pulsduplikator |
| Pe | Peclet-Zahl |
| PIV | Particle Image Velocimetry |
| PLAP | Partikeltracking und Platelet Aktivierungspotential |
| PPMI | Permanent Pacemaker Intervention |
| PRT | Particle Residence Time |
| PVL | paravalvuläre Leckage |
| RANS | Reynolds Averaged Navier-Stokes |
| RLM | Reduced Leaflet Motion |
| rBRT | relative Blutverweilzeit |
| RKT | rechtskoronare Klappentasche |
| RP | Remaining Particles |
| SA | supra-annular |
| SAVR | chirurgischer Aortenklappenersatz |
| SD | Systolendauer |
| SE | selbstexpandierend |

SITA scherinduzierte Thrombozytenaktivierung

SLT subklinische Klappenthrombose

SPH Smoothed Particle Hydrodynamics

STJ sinutubulären Übergang

TAVP Transkatheter-Aortenklappenprothese

TAVR Transkatheter-Aortenklappenersatz

TAWSS Time Averaged Wall Shear Stress

WSS Wandschubspannung

Symbolverzeichnis

Koordinaten

 x, y, z

kartesische Koordinaten

Lateinische Symbole

| Symbol | Bedeutung |
|--------------------------|---|
| a | Geometrieparameter Epitrochoidengleichung |
| A | Flächeninhalt |
| a, k, c | Parameter der erweiterten Epitrochoidengleichung |
| a, b, c | Parameter der Regressionsfunktion der kinematischen Viskosität in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses des Testfluid |
| b | empirischer Parameter Regressionsfunktion |
| \vec{b} | Volumenkraftvektor |
| C | Bauchlinienrundung |
| c | Konzentration, Geometrieparameter Epitrochoidengleichung |
| \underline{C} | Differentialoperatormatrix |
| \vec{c} | konvektive Geschwindigkeit |
| \vec{d} | Verschiebungsvektor |
| D | Diffusionskoeffizient |
| \underline{D} | Dämpfungsmatrix |
| D_0, D_b, D_{STJ}, D_S | Annulusdurchmesser, Durchmesser der basalen Ansätze, Durchmesser sinutubulärer Übergang, Sinusdurchmesser |
| d_k | Wandstärke der Klappentaschen |
| d_p | Partikeldurchmesser |
| d_{sk} | Skirtdicke |
| d_{STJ} | Wandstärke sinutubulärer Übergang |
| d_u, d_v, d_w | mittlere Partikelverschiebung |
| E | Elastizitätsmodul |
| e_{abs} | absoluter Fehler |
| E_{max} | max. Laserenergie |

| Symbol | Bedeutung |
|----------------------------|---|
| E_L | Energie des Lasers |
| e_{rel} | relativer Fehler |
| f | Frequenz, Wiederholungsrate |
| \vec{F}, \vec{F}_{fluid} | Kraftvektor, fluidinduzierter Kraftvektor |
| f_1, f_2 | Reprojektionsfehler |
| g_1, g_2 | Grauwertverteilung |
| h_k | Klappentaschenhöhe |
| h_S | Höhe des Sinus |
| h_{sk} | Höhe des Skirt |
| i | Anzahl der Kopplungsiterationen |
| k | Geometrieparameter Epitrochoidengleichung |
| \underline{K} | Steifigkeitsmatrix |
| K_{stat} | statistisches Kriterium Mosaikmethode |
| l | charakteristische Länge |
| \underline{L} | Elastizitätsmatrix |
| m | Massenverhältnis eines Gemisches |
| M | Vergrößerungsfaktor |
| M, N | Anzahl der Analysefelder |
| \underline{M} | Massenmatrix |
| n, N | Anzahl |
| \vec{n} | Normalenvektor |
| n_{cy}, p_{cy} | Power-Law Exponenten Carreau-Yasuda Modell |
| \vec{n} | Normalenvektor |
| p, p_v, p_a | Druck (ventrikular, aortal) |
| Pe | Peclet-Zahl |
| P_1, P_2, P_3 | Punkte der basalen Ansätze, Punkte der Bauchlinie im Aortenwurzelmodell |
| Q, Q_{max} | Volumenstrom |
| r, R | Radius |
| r_{BRT} | prozentualer Anteil des Volumen mit erhöhter Blutverweilzeit im Neo-Sinus |
| Re | Reynolds-Zahl |
| s | Abstand des Punkts P zum Mittelpunkt M |
| Δs | Länge |
| $S(x, t)$ | Quellterm |
| $SITA_{NeoS}$ | gemittelter SITA-Wert im Neo-Sinus |

| Symbol | Bedeutung |
|------------------------|---|
| t, T | Zeit/Zeitpunkt |
| \bar{u}, u_{max} | gemittelte Geschwindigkeit, max. Geschwindigkeit |
| u_I, u_{II}, u_{III} | max. antegrade Geschwindigkeiten verschiedener Stenosegrade |
| u | Geschwindigkeitskomponente in x-Richtung |
| \vec{u} | Geschwindigkeitsvektor |
| u_a | Geschwindigkeit einer Oberfläche |
| u' | Schwankungsgröße der Geschwindigkeit |
| \vec{u}_f | Geschwindigkeitsvektor Fluid |
| \vec{u}_k, u_k | Netzdeformationsgeschwindigkeits(vektor) |
| u_{mag} | Geschwindigkeitsmagnitude |
| \vec{u}_s | Deformationsgeschwindigkeitsvektor |
| v | Geschwindigkeitskomponente in y-Richtung |
| V | Volumen |
| V_1, V_2, V_3 | Punkte der Bauchlinie des generischen Aortenwurzelmodells |
| V_{rBRT} | Volumen mit erhöhter Blutverweilzeit |
| V_{NeoS} | Volumen des Neo-Sinus |
| w | Geschwindigkeitskomponente in z-Richtung |
| Wo | Womersley-Zahl |
| \vec{x}_k, \vec{X}_k | Raumvektor, Bildvektor bei PIV-Messungen |
| \vec{x} | Ortsvektor |
| z_0 | Abstand Linsenoptik zu Bildebene (PIV) |
| Z_0 | Abstand Objektebene zu Linsenoptik (PIV) |

Griechische Symbole

| Symbol | Bedeutung |
|----------------------------|---|
| α | Winkel |
| α_1 | Modellkonstante k - ω -SST-Modell |
| α_D | Diffusionsparameter ALE-Methode |
| α_{dk} | Diffusionskonstante |
| β | Epitrochoid-Parameter |
| $\beta_{i,1}, \beta_{i,2}$ | Modellkonstanten k - ω -SST-Modell |
| γ | Diffusionskoeffizient ALE-Methode |
| $\dot{\gamma}$ | Scherrate |
| Γ | Interaktionsfläche der FSI-Simulation |

| Symbol | Bedeutung |
|--|---|
| δ | Koaptationswinkel (Klappentaschenmodell) |
| $\vec{\epsilon}$ | Dehnung |
| $\eta, \eta_0, \eta_\infty$ | dynamische Viskosität, Grenzviskositäten Carreau-Yasuda Modell |
| θ | Winkelversatz der artifiziellen Klappentaschen zu den nativen Klappentaschen |
| κ | Verzeichnung |
| λ | Wellenlänge |
| λ_{cy} | Zeitkonstante Carreau-Yasuda Modell |
| $\lambda_{em}, \lambda_{ex}$ | Emissionswellenlänge, Anregungswellenlänge |
| ν | Querkontraktionszahl |
| ν_k | kinematische Viskosität |
| ν_r | Reibungskoeffizient |
| ξ | Winkelposition μ CT |
| ρ, ρ^f, ρ^s | Dichte (Fluid, Struktur) |
| $\sigma, \vec{\sigma}$ | Spannung |
| $\underline{\sigma}$ | Spannungstensor |
| σ_f, σ_s | Fluid- und Strukturkräfte |
| $\sigma_{k,1}, \sigma_{w,1}, \sigma_{k,2}, \sigma_{w,1}$ | Modellkonstanten k - ω -SST-Modell |
| $\sigma_{du}, \sigma_{dv}, \sigma_{dw}$ | Standardabweichung der mittleren Partikelverschiebung |
| τ, τ_{max}^* | Schubspannung, Schwellenwert für Scherspannung |
| τ_w | Wandschubspannung |
| χ | Symmetriewinkel (Klappentaschenmodell) |
| ϕ | intensive Zustandsgröße |
| Φ | extensive Zustandsgröße |
| Φ_K | mittlere Ortsänderung innerhalb der IA |
| ψ | Kommissurwinkel (Klappentaschenmodell) |
| Ω | Lunnulenkinkel (Klappentaschenmodell) |
| ω | Frequenz der pulsatilen Strömung |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Schematische Darstellung des Herzens und der Klappenebene mit den vier Herzklappen..... | 5 |
| 2 | Schematische Darstellung der Anatomie der Aortenklappe in der Aortenwurzel. | 6 |
| 3 | Herzaktionen des linken Herzens mit Druck- und Volumenstromkennlinien und Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels..... | 8 |
| 4 | Aufnahmen einer humanen gesunden und einer kalzifizierten Aortenklappe. ... | 11 |
| 5 | Konventionelle Aortenklappeneingriffe unterschieden in SAVR und TAVR von 2011 bis 2020 in Deutschland. | 14 |
| 6 | Einteilung eines TAVR in verschiedene Bereiche und Bezeichnung der fundamentalen Komponenten eines TAVR. | 16 |
| 7 | Kategorisierung der TAVR nach Implantationsarten und Implantationszonen. .. | 16 |
| 8 | Übersicht über verfügbare Größen von TAVR und vorgesehene Bereiche für den Annulusdurchmesser am Implantationsort..... | 17 |
| 9 | Klinische Ereignisse nach Implantation eines TAVR für eine Patientenkohorte mit geringem Operationsrisiko. | 18 |
| 10 | Schematische Darstellung der morphologischen Veränderungen beim Auftreten einer subklinischen Klappenthrombose bis hin zu einer klinisch symptomatischen Klappenthrombose..... | 21 |
| 11 | Inzidenzwerte einer subklinischen Klappenthrombose für verschiedene klinisch relevante TAVR..... | 22 |
| 12 | Schematische Darstellung der hämodynamischen Strömungscharakteristik einer gesunden Aortenklappe. | 25 |
| 13 | Schematische Darstellung der Aortenklappe mit nativen Sinus und der Aortenklappe nach Implantation eines TAVR. | 26 |
| 14 | Schematische Darstellung der hämodynamischen Strömungscharakteristik nach Implantation eines TAVR in die Aortenklappe. | 27 |
| 15 | Beispielhafte Darstellung der Patientendaten zur Analyse anatomischer Parameter anhand erhobener computertomographischer Daten, die im Vorfeld einer TAVR-Implantation aufgenommen wurden. | 39 |
| 16 | Darstellung der Transversalebene der computertomographischen Daten und der Vorgehensweise zur Vermessung anatomischer Parameter. | 40 |
| 17 | Beispielhafte Darstellung der vermessenen anatomischen Parameter aus den computertomographischen Daten. | 41 |
| 18 | Ereignisse der retrospektiven Datenanalyse von Patienten, deren CT-Aufnahmen im Vorfeld einer TAVR Implantation aufgenommen wurden. | 41 |

| | | |
|----|---|----|
| 19 | Schematische Darstellung des entwickelten Aortenwurzelmodells mit mathematisch beschriebenen Geometrielinien. | 43 |
| 20 | Schematische Darstellung des entwickelten generischen Aortenwurzelmodells und dessen Segmente. | 44 |
| 21 | Aufbau des verwendeten Pulsduplikatorsystems..... | 47 |
| 22 | Im <i>in vitro</i> Experiment ermittelte Druck- und Volumenstromkennlinien eines TAVR-Prototypen im Pulsduplikatorsystem mit Highspeed-Aufnahmen zur Ermittlung charakteristischer Zeitpunkte im Herzzyklus. | 49 |
| 23 | Messprinzip der Particle Image Velocimetry. | 51 |
| 24 | Exemplarische Darstellung der möglichen Messanordnungen für mono-PIV (2D2C), stereo-PIV (2D3C) und tomo-PIV (3D3C) zur Detektion des Geschwindigkeitsfeldes eines TAVR..... | 53 |
| 25 | Allgemeiner Aufbau einer stereo PIV Messung. | 54 |
| 26 | Anordnung des 2D2C PIV-Messaufbaus zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR..... | 54 |
| 27 | Anordnung des 2D3C PIV-Messaufbaus zur Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR | 55 |
| 28 | Darstellung der Gussform zur Herstellung des Aortenwurzelmodells. | 57 |
| 29 | Darstellung der Gussform zur Herstellung des Annulusmodells. | 57 |
| 30 | Darstellung (A) der μ CT-Aufnahmen des gefertigten Silikonmodells und (B) dem daraus rekonstruieren Aortenwurzelmodell mit Messebenen (d_1 , d_2 , d_3) und Parametern (D_0 , d_k , D_{STJ} , d_{STJ}) zur Quantifizierung der Maßhaltigkeit. | 58 |
| 31 | Entwickelte PIV-Prüfkammer zur Messung der Strömungsgeschwindigkeiten im Aortenwurzelmodell mit TAVR. | 59 |
| 32 | Diagramm der gemessenen Brechungsindizes und kinematischen Viskositäten in Abhängigkeit des Massenanteils an Glycerin in einem Glycerin-NaCl-Gemisch mit ermittelten Regressionsfunktionen. | 60 |
| 33 | Verzerrung der Targetpunkte in Abhängigkeit des Massenanteils an Glycerin im Gesamtgemisch. | 61 |
| 34 | Farbskalierte Darstellung der verwendeten Zeitabstände für jedes Analysefeld der PIV-Messungen nach der Mosaikmethode. | 64 |
| 35 | Ausgewählte Ergebnisse der 2D2C PIV-Analyse, mit der die Geschwindigkeitskomponenten in einer Ebene alle $\Delta t = 5,0$ ms phasengemittelt aufgenommen wurden. | 65 |
| 36 | Ausgewählte Ergebnisse des simulierten Skalartransports basierend auf experimentell ermittelten PIV-Geschwindigkeitsfeldern zur Quantifizierung der Scherbelastung auf Thrombozyten in der Fluidumgebung, die zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR verwendet wurde..... | 66 |

| | | |
|----|--|----|
| 37 | Ausgewählte Ergebnisse des simulierten Skalartransports basierend auf den experimentell ermittelten PIV-Geschwindigkeitsfeldern zur Quantifizierung der Blutverweilzeit in der Fluidumgebung, die zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR verwendet wurde. | 67 |
| 38 | Farbskalierte Darstellung der Geschwindigkeitsmagnitude (A) für die elf Ebenen, die mit dem 2D3C PIV-Ansatz vermessen wurden, sowie (B) die mittels Interpolation zwischen den Messebenen berechneten Stromlinien in dem Messvolumen. | 68 |
| 39 | Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den 2D3C PIV-Aufnahmen. | 69 |
| 40 | Vergleich der auftretenden Geschwindigkeitskomponenten im Sinus. | 70 |
| 41 | Schematische Darstellung der Lösungsansätze zur Berechnung einer Fluid-Struktur-Interaktion. | 77 |
| 42 | Schematische Darstellung der unterschiedlichen Kopplungsalgorithmen zur Berechnung einer Fluid-Struktur-Interaktion. | 80 |
| 43 | Schematische Darstellung der unterschiedlichen Iterationsebenen bei der Durchführung einer impliziten, partitionierten FSI. | 81 |
| 44 | Beispielhafte Darstellung der Netzdeformation bei der FSI-Simulation einer TAVR unter Verwendung der ALE-Methode. | 83 |
| 45 | Geometrische Annahmen der numerischen FSI-Simulation der Durchströmung eines TAVR. | 85 |
| 46 | Geometriemodell der numerischen Simulation eines TAVR in der Aortenwurzel. | 86 |
| 47 | Geometriemodell des TAVR mit Parameterdefinition | 87 |
| 48 | Definierte Punkte zur Analyse der notwendigen Elementanzahl der Fluid- und Strukturumgebung für eine unabhängige Lösung der jeweiligen Feldgrößen. ... | 89 |
| 49 | Ergebnisse der Netzunabhängigkeitsstudie für die Fluidumgebung und Strukturumgebung. | 90 |
| 50 | Diagramm der dynamischen Viskosität in Abhängigkeit der vorliegenden Scherrate zur Modellierung der scherverdünnenden Eigenschaft von Blut unter Anwendung des Carreau-Yasuda-Modells. | 92 |
| 51 | Darstellung der auftretenden Scherraten und resultierenden dynamischen Viskositäten des FSI-Modells nach einem Herzzyklus. | 93 |
| 52 | Verwendete Druck- und Volumenstromrandbedingungen für die in drei Phasen eingeteilte FSI-Simulation eines Herzzyklus. | 94 |
| 53 | Vergleich der Klappendeformation im konstruierten spannungsfreien Zustand (links) und dem mit der diastolischen Druckdifferenz belasteten Zustand (rechts) mit farbskalierter Deformation und Von Mises Vergleichsspannungen. | 95 |
| 54 | Übersicht der initialen Bedingungen und Randbedingungen der Fluid- und Strukturumgebung für die drei simulierten Phasen des Herzzyklus. | 96 |

| | | |
|----|---|-----|
| 55 | Darstellung der Highspeed-Aufnahmen der Referenzklappen (<i>in vitro</i>) und der Simulationsergebnisse (<i>in silico</i>). | 100 |
| 56 | Prozessschritte zur Ermittlung der GOA für die Highspeed-Aufnahmen aus den <i>in vitro</i> Daten sowie aus den <i>in silico</i> Daten. | 101 |
| 57 | Vergleich der GOA aus den <i>in vitro</i> und <i>in silico</i> Analysen. | 101 |
| 58 | Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitsvektoren zum Zeitpunkt t1 für die FSI-Simulation und die PIV Messergebnisse. | 103 |
| 59 | Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitsvektoren zum Zeitpunkt t2 für die FSI-Simulation und die PIV Messergebnisse. | 104 |
| 60 | Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitsvektoren zum Zeitpunkt t3 für die FSI-Simulation und die PIV Messergebnisse. | 104 |
| 61 | Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitsvektoren zum Zeitpunkt t4 für die FSI-Simulation und die PIV Messergebnisse. | 104 |
| 62 | Darstellung der lokal auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten und Geschwindigkeitsvektoren zum Zeitpunkt t5 für die FSI-Simulation und die PIV Messergebnisse. | 105 |
| 63 | Vergleich der ermittelten Strömungsgeschwindigkeiten in Hauptströmungsrichtung für die FSI-Simulation und die PIV-Messungen anhand einer Linie in der Sagittalebene ($z = 0$ mm) der modellierten Aortenwurzelmodell mit TAVR. | 106 |
| 64 | Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Herzfrequenzen. | 112 |
| 65 | Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische effektive Herzzeitvolumen. | 112 |
| 66 | Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Anteile der systolischen Phase bezogen auf die Gesamtzykluszeit. | 113 |
| 67 | Im hydrodynamischen Kreislaufmodell gemessenen Druck- und Volumenstromkennlinien in Abhängigkeit der auf die Gesamtzykluszeit normierten Zykluszeit für drei unterschiedliche (patho-)physiologische Werte des mittleren aortalen Drucks. | 113 |

| | | |
|----|--|-----|
| 68 | Schematische Darstellung der verwendeten Ebenen zur Ergebnisdarstellung der FSI-Simulationen. | 116 |
| 69 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlichen Herzfrequenzen. | 117 |
| 70 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlichen Herzleistungen. | 119 |
| 71 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlich langen Systolendauern bezogen auf die gesamte Zykluszeit. .. | 120 |
| 72 | Beispielhafte Darstellung der FSI-Simulationsergebnisse zur Berechnung der thrombosebewertenden Kennzahlen ($SITA$ und $rBRT$) in Abhängigkeit der zeit- und ortsabhängigen Strömungsgeschwindigkeit. | 122 |
| 73 | Ergebnisse der mittleren Scherbelastung ($SITA_{NeoS}$) im Neo-Sinus für die unterschiedlichen hydrodynamischen Parameter. | 123 |
| 74 | Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit in Relation zu dem Fluidvolumen des Neo-Sinus für die unterschiedlichen untersuchten hydrodynamischen Parameter. | 124 |
| 75 | Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen verschiedener Klappenhöhen von TAVR Klappentaschen. | 128 |
| 76 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen von TAVR mit unterschiedlichen Klappentaschenhöhen (h_k : 12,0 mm, 15,5 mm, 19,0 mm). Darstellung der Geschwindigkeitsvektoren und der farbskalierten Geschwindigkeitsmagnitude in einem Querschnitt der Aortenwurzel. | 129 |
| 77 | Ergebnisse der Thrombosekennwerte aus den FSI-Simulationen für unterschiedliche Klappenhöhen. | 130 |
| 78 | Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen der TAVR-Modelle mit verschiedenen Implantationshöhen. | 132 |
| 79 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen von TAVR mit unterschiedlichen Implantationshöhen. | 133 |
| 80 | Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zum Neo-Sinus und der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus für unterschiedliche Implantationshöhen der artifizellen Klappentaschen. | 134 |
| 81 | Für die FSI-Simulationen verwendete Geometrieconfigurationen der rotatorischen Ausrichtung der TAVR Klappentaschen. | 136 |
| 82 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen mit unterschiedlicher rotatorischer Ausrichtung bezogen auf die nativen Kommissuren. | 137 |

| | | |
|----|--|-----|
| 83 | Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zu den Fluidvolumen im Neo-Sinus sowie der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus für unterschiedliche rotatorische Ausrichtungen der artifiziellen Klappentaschen im Vergleich zu den nativen Klappentaschen..... | 138 |
| 84 | Zusammenfassung der Designparameter mit dem geringsten und höchsten thrombogenen Potential der TAVR. | 139 |
| 85 | Vermessung der Stenthöhe (h_S), Höhe der Klappentaschen (h_k) und der Skirthöhe (h_{SK}) von unterschiedlichen kommerziell erhältlichen TAVR zur Charakterisierung der geometrischen Designaspekte. | 141 |
| 86 | Abgeleitete TAVR-Modelle für die Portico, die Evolut Pro und die Sapien 3, die thromboserelevante Designaspekte der artifiziellen Klappentaschen berücksichtigen. | 142 |
| 87 | Ausgewählte Ergebnisse des Strömungsfeldes aus den FSI-Simulationen der TAVR-Modelle, die Designaspekte der klinisch etablierten TAVR abbilden. | 143 |
| 88 | Ergebnisse des prozentualen Anteils des Fluids mit erhöhter Blutverweilzeit (BRT) in Relation zu den Fluidvolumen im Neo-Sinus sowie der mittleren Scherbelastung (SITA) im Neo-Sinus für unterschiedliche TAVR-Modelle mit etablierten Klappentaschendesigns. | 144 |
| 89 | Vergleich der klinischen Ergebnisse zur Prävalenz einer subklinischen Klappenthrombose aus dem SAVORY- und RESOLVE-Register nach Chakravarty et al. [11] für den Portico TAVR, den Evolut TAVR und den Sapien TAVR mit den Ergebnissen des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Modells zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR für das Portico, das Evolut und das Sapien TAVR-Modell..... | 145 |
| 90 | Darstellung der lokalen Verteilung des Fluids mit erhöhter BRT nach einem Herzzyklus im Neo-Sinus für die untersuchten TAVR-Modelle aus den FSI-Simulationen zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR. | 146 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|----|--|----|
| 1 | Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose. | 11 |
| 2 | Risikostratifizierungsmodelle zur Beurteilung des Letalitätsrisikos nach einer herzchirurgischen Behandlung. | 13 |
| 3 | Überblick der im internationalen Wettbewerb stehenden TAVR. | 15 |
| 4 | Auswahl anerkannter Kennzahlen zur Quantifizierung des thrombogenen Po- tentials. | 31 |
| 5 | Ermittelte Parameter aus den anonymisierten computertomographischen Pa- tientendaten zur Entwicklung eines anatomisch ähnlichen generischen Aor- tenwurzelsmodells. | 41 |
| 6 | Empirische Gleichungsparameter zur mathematischen Beschreibung des ge- nerischen Aortenwurzelsmodells in y -Richtung. | 43 |
| 7 | Relevante normativ geforderten Parameter zur hydrodynamischen Untersu- chung von TAVR. | 48 |
| 8 | Pathologische Bereiche in denen der Einfluss Herzfrequenz, Systolendauer und Herzleistung auf das thrombogene Potential von TAVR untersucht wurde. . | 48 |
| 9 | Quantifizierung der Maßhaltigkeit des aus Silikon gegossenen Aortenwur- zelsmodells als Implantationsumgebung. | 58 |
| 10 | Quantifizierung der Verzerrung zur Ermittlung eines geeigneten blutähnlichen Gemisches für die PIV-Messungen. | 62 |
| 11 | Verwendete Aufnahmeparameter zur Messung der Strömungsgeschwindig- keiten im Umfeld eines TAVR für den 2D2C PIV-Aufbau und den 2D3C PIV- Aufbau. | 63 |
| 12 | Übersicht über gewählte Ansätze hinsichtlich des Lösungsalgorithmus, Geo- metrie, Netzadaption, Materialverhalten und Randbedingungen numerischer FSI Simulationen von TAVR. | 76 |
| 13 | Verwendete geometriebeschreibende Parameter der Klappentaschen des ver- einfachten TAVR-Modells zur FSI-Simulation der Strömungsgeschwindigkei- ten bei der Durchströmung eines TAVR. | 87 |
| 14 | Maximale Elementkantenlängen in verschiedenen Verfeinerungsbereichen der Fluidumgebung mit der resultierenden Elementanzahl innerhalb der Sensiti- vitätsanalyse. | 88 |
| 15 | Maximale Elementkantenlängen der Strukturumgebung mit der resultieren- den Elementanzahl innerhalb der Sensitivitätsanalyse. | 89 |

| | | |
|----|---|-----|
| 16 | Übersicht der maximalen Elementkantenlängen, die zur initialen Vernetzung der Fluidumgebung und der Strukturelemente definiert wurden. | 90 |
| 17 | Verwendete Parameter des Carreau-Modells nach Cho und Kensey (1991) zur Beschreibung der scherverdünnenden Eigenschaften von Blut [294]. | 92 |
| 18 | Übersicht über die verwendeten Modellkonstanten des k - ω -SST-Turbulenzmodells zur numerischen FSI-Simulation der Durchströmung eines TAVR. | 97 |
| 19 | Übersicht der verwendeten numerischen Lösungsverfahren der strömungsmechanischen und strukturmechanischen Integrationsgebiete. | 99 |
| 20 | Verwendete hydrodynamische Parameter im Pulsduplikatorsystem mit denen die Highspeed-Aufnahmen zur Validierung der Klappenkinematik erzeugt wurden. | 100 |
| 21 | Quantitativer Vergleich der Klappenkinematik zur Validierung der numerischen Simulation mit den experimentellen Ergebnissen der hämodynamischen Untersuchung von Aortenklappenprothesen. | 102 |
| 22 | Quantitativer Vergleich der strömungsmechanischen Parameter zur Validierung der numerischen FSI-Simulation mit den experimentellen Ergebnissen der hämodynamischen Untersuchung von TAVR mittels PIV. | 102 |
| 23 | Parameterraum zur Analyse relevanter hydrodynamischer Einflussfaktoren auf das thrombogene Potential von TAVR. | 111 |
| 24 | Ergebnisse der resultierenden Flussparameter aus den Pulsduplikatormessungen mit variierenden hydrodynamischen Parametern. | 114 |
| 25 | Ergebnisse der resultierenden strömungsmechanischen Kennzahlen aus den Pulsduplikatormessungen mit variierenden hydrodynamischen Parametern zur Untersuchung der strömungsmechanischen Ähnlichkeit. | 115 |
| 26 | Ergebnisse der Bewertungskennzahlen für BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential von TAVR zwischen »0« und »2«, wobei »2« ein hohes thrombogenes Potential bedeutet. | 126 |
| 27 | Aus den Untersuchungen abgeleitete hydrodynamische Parametersätze zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR mit einem Baseline und einem Worst-Case Parametersatz. | 127 |
| 28 | Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential. | 131 |
| 29 | Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential. | 135 |

| | | |
|----|---|-----|
| 30 | Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potentials. | 138 |
| 31 | Darstellung CE-zertifizierter TAVR mit verschiedenen geometrischen Abmessungen (Klappenhöhe, Stenthöhe und Skirthöhe). | 141 |
| 32 | Ergebnisse der Bewertungskennzahlen BRT und SITA zur Beurteilung des Washout bzw. der Scherbelastung im Neo-Sinus sowie dem daraus resultierenden thrombogenen Potential. | 144 |

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebene Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt sowie die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe. Die eingereichte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Finja Borowski

16.02.2023

Wissenschaftlicher Lebenslauf

Finja Borowski,
geboren am 03. Juni 1992 in Rostock
wohnhaft in Rostock

Schulische Ausbildung

| | |
|-------------|--|
| 1998 - 2002 | Grundschule Don-Bosco-Schule Rostock |
| 2002 - 2010 | Käthe-Kollwitz-Gymnasium Rostock Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |

Studium

| | |
|-------------------|--|
| 10/2011 - 09/2015 | Bachelorstudium, Maschinenbau, Universität Rostock Abschluss Bachelor of Science (B.Sc.) |
| 10/2015 - 07/2018 | Masterstudium, Maschinenbau, Universität Rostock Abschluss Master of Science (M.Sc.) Abschlussarbeit: Analyse des Öffnungs- und Schließverhaltens eines Klappenmodells für Transkatheter- Aortenklappenprothesen mittel Fluid-Struktur-Interaktion |

Wissenschaftliche Tätigkeit

| | |
|--------------|---|
| seit 08/2018 | Wissenschaftliche Mitarbeiterin Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V., An-Institut der Universität Rostock Abteilung Forschung und Entwicklung |
|--------------|---|

Danksagung

Die vorliegende Dissertation beruht auf Arbeiten, die in der Zeit von 2018 bis 2023 am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. als An-Institut der Universität Rostock durchgeführt wurden. Sie waren Teil des von der Europäischen Union im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramm Horizon 2020 geförderten Projektes *SIMCor – In-silico testing and validation of cardiovascular IMplantable devices*. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein herzlicher Dank gilt Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz, meinem Doktorvater, für die Unterstützung und Betreuung bei dieser Arbeit. Vielen Dank, dass Sie das Vertrauen in mich hatten diese Arbeit zu schreiben und mich unermüdlich bei der Fertigstellung unterstützt haben.

Ich bedanke mich außerdem bei Prof. Dr.-med. Alper Öner von der Universitätsmedizin Rostock, für die fachliche Betreuung der Arbeit aus medizinischer Sicht. Vielen Dank für die wöchentlichen Besprechungen in denen wir über medizinische Aspekte meiner Arbeit diskutiert haben. Außerdem möchte ich mich für die Studienleitung und Unterstützung bei der retrospektiven Analyse von TAVR Patientendaten bedanken.

Ein großer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen des Instituts für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. und des Instituts für Biomedizinische Technik der Universitätsmedizin Rostock, die mich in den letzten Jahren begleitet haben. Vielen Dank für die große Unterstützung und die vielen gemeinsamen Stunden im Labor und im Büro an Dr. Michael Stiehm, Dr. Sebastian Kaule, Robert Ott, Sylvia Pfensig und Dr. Stefan Siewert. Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Kollegen Jan Oldenburg und meinen ehemaligen Masterstudenten Samuel Höing richten, die mich bei dem Aufbau des PIV-Messsystems, der PIV-Auswertung und in vielen Situationen im Arbeitsalltag maßgeblich unterstützt haben.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem ehemaligen Physiklehrer Klaus Viebranz. Sie haben mich in der Schulzeit für die Naturwissenschaften begeistert und mir gezeigt wie viel Spaß Physik macht. Auch dank Ihnen habe ich mich für ein Studium der Ingenieurwissenschaften entschieden und bin froh heute in diesem Bereich tätig zu sein.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Eure unbegrenzte Unterstützung in den letzten Jahren hat mir geholfen immer an mich selbst zu glauben. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Thesen zur Dissertation

Beiträge zur Entwicklung von Aortenklappenprothesen – Analyse des thrombogenen Potentials anhand strömungsmechanischer Untersuchungen

vorgelegt von M.Sc. Finja Borowski

Die Implantation eines Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR) ist eine vielversprechende minimalinvasive Therapie für Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist sowohl eine experimentelle als auch eine numerische Methode zur Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR entwickelt worden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein kennzahlbasiertes Verfahren zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR erarbeitet. Die Ergebnisse der Dissertation werden in folgenden Thesen zusammengefasst:

1. Durch den Erfolg der minimalinvasiven Implantation von TAVR bei inoperablen Patienten oder Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko, wurde diese Therapieform auch für weitere Patientengruppen mit geringerem Operationsrisiko erschlossen. Einhergehend mit der Erweiterung der Patientengruppe, stieg die durchschnittliche zu erwartende Lebensdauer der Patienten und damit die Bedeutung der dauerhaften Haltbarkeit eines TAVR.
2. Eine Limitation der Dauerhaltbarkeit von TAVR ist die Entstehung einer thrombotischen Schicht auf den artifiziellen Klappentaschen, welche zur Degeneration und Verdickung der Klappentaschen und schlussendlich zum Verlust der Funktionsfähigkeit von TAVR führt. Das Auftreten einer solchen Verdickung wird als subklinische Klappenthrombose (SLT) bezeichnet.
3. In klinischen postoperativen Studien wurde das Auftreten einer SLT mit einer Prävalenz von bis zu 15% bei Patienten festgestellt, die mit einem TAVR therapiert wurden. Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat demzufolge gezielte CT-Substudien in den zulassungsrelevanten Studien für TAVR und eine detaillierte Untersuchung der Entstehung einer SLT gefordert.
4. In aktuellen Studien wird auch heute noch die Entstehung einer Thrombose mit den von Rudolf Virchow formulierten Faktoren in Verbindung gebracht. Daraus begründet sich eine Korrelation zwischen den vorhandenen hämodynamischen Eigenschaften und der Entstehung einer Thrombose, die auch bei der Entstehung einer thrombotischen Schicht auf den artifiziellen Klappentaschen vermutet wird.

5. Die hämodynamischen Faktoren bei der Entstehung einer Klappenthrombose werden assoziiert mit lokalen Turbulenzen und hohen Scherraten, die auf die Blutbestandteile wirken und entscheidend für die Aktivierung von Thrombozyten sein können sowie Stagnations- und Rezirkulationsbereichen, in denen Blutbestandteile eine erhöhte Verweilzeit aufweisen. Liegen beide Sachverhalte vor, aggregieren beispielsweise Thrombozyten zu Thromben, die sich an den artifiziellen Klappentaschen ablagern können.
6. Durch die Implantation eines TAVR in die stenosierte native Aortenklappe, welche bei dieser Therapieform nicht entfernt wird, entsteht eine Separation der Sinus in der Aortenwurzel in drei verbleibende native Sinus und drei Neo-Sinus. Die Neo-Sinus sind die Bereiche zwischen den nativen verdrängten Klappentaschen und den artifiziellen Klappentaschen des TAVR. Die Hämodynamik in diesem Bereich wird dementsprechend im Vergleich zu einer nativen gesunden Aortenklappe modifiziert. Insbesondere die mit Thrombose assoziierten hämodynamischen Faktoren werden durch die TAVR Implantation begünstigt.
7. Die aktuelle Relevanz der thrombotischen Neigung von TAVR bestätigt sich auch in der 2021 veröffentlichten novellierten ISO 5840, in der Prüfvorschriften und die Dokumentation von Prüfungen für die Sicherheit und Effektivität von Herzklappenprothesen dokumentiert sind. In den allgemeinen Anforderungen ist, unter Anderem, die Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR gefordert, jedoch sind keine konkreten Spezifikationen oder technischen Umsetzungen definiert.
8. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methode entwickelt mit der das thrombogene Potential von TAVR bewertet werden kann. Die Methode umfasst die Berücksichtigung aktueller Bewertungsmodelle zur Vorhersage von Thrombosebildung, spezifische Anforderungen auf dem Anwendungsgebiet der TAVR sowie die ingenieurwissenschaftliche Umsetzung der normativ geforderten Prüfungen, um die Sicherheit und Effektivität der TAVR hinsichtlich des Thromboserisikos zu verbessern.
9. Für das Thrombose-Bewertungsmodell wurden zwei Kennwerte identifiziert, die die hämodynamischen Faktoren bei der Entstehung einer Thrombose abbilden. Die Kennzahlen adressieren zum Einen den biomechanischen Vorgang der Thrombozytenaktivierung und zum Anderen die Thrombozytenaggregation. Basierend auf einem kontinuumsbasierten Ansatz wurden für beide biomechanischen Stimuli Skalartransportgleichungen zur Berechnung der entsprechenden Kennwerte verwendet.
10. Für die Berechnung der Kennwerte zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR ist die Ermittlung der lokalen Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR notwendig. Dafür können sowohl experimentelle Analysen als auch numerische Simulationen verwendet werden. Beide Methoden weisen sowohl Vor- als auch Nachteile auf, um die hochgradig dynamischen Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR zu ermitteln.

11. Die Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR sind maßgeblich von der äußeren Geometrie, das heißt von der Anatomie der Aortenwurzel abhängig. Um vergleichende Analysen durchzuführen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein generisches Aortenwurzelmodell entwickelt, mit dem die charakteristische Anatomie von TAVR-Patienten abgebildet wurde. Die Parameter des Modells basieren auf einer retrospektiven Analyse von $n = 127$ klinischen CT-Datensätzen, die bei Patienten im Vorfeld einer TAVR-Implantation aufgenommen wurden.
12. Zur *in vitro* Detektion der Strömungsgeschwindigkeiten im Umfeld eines TAVR wurde das am IIB e.V. bestehende hydrodynamische Kreislaufmodell mit einem Particle Image Velocimetry System erweitert. Die Entwicklung einer neuen Prüfkammer ermöglichte den notwendigen optischen Zugang zu der Strömung im Umfeld der TAVR, insbesondere im Neo-Sinus. Mit der Methode konnte ein detailliertes zeitabhängiges Geschwindigkeitsfeld gemessen werden, das als Grundlage für die Berechnung von Thrombosekennzahlen verwendet wurde.
13. Um weitere detaillierte Erkenntnisse über das Strömungsfeld eines TAVR zu ermitteln, die experimentell nur sehr zeitaufwändig gemessen werden konnten, wurde ein numerisches Modell entwickelt, das eine Fluid-Struktur-Kopplung implizierte und somit die dreidimensionale und hochgradig instationäre Strömung eines TAVR abbildet. Optische und räumliche Limitationen konnten mit dem numerischen Modell überwunden und das Geschwindigkeitsfeld auch innerhalb des TAVR berechnet werden.
14. Unter Verwendung der experimentell ermittelten Strömungsfelder und zusätzlichen Aufnahmen mit einem Highspeed-Kamerasystem wurde eine umfassende Validierung der numerischen Ergebnisse hinsichtlich der Klappentaschenkinematik und den berechneten Strömungsgeschwindigkeiten durchgeführt. Anhand der umfangreichen Validierungsmessungen konnte festgestellt werden, dass die numerische Simulation die strömungsmechanischen Merkmale eines TAVR erfassen und reproduzieren kann.
15. Für eine umfassende Untersuchung des thrombogenen Potentials von TAVR wurden zunächst hydrodynamische Parameter identifiziert, die für zulassungsrelevante Untersuchungen von Bedeutung sind. Dafür wurden Pulsduplikatormessungen mit unterschiedlichen Herzparametervariationen durchgeführt und die resultierenden Druck- und Volumenstromkennlinien untersucht. Die Herzfrequenz, das effektive Herzzeitvolumen (Cardiac Output) und die Systolendauer, bezogen auf die Gesamtdauer des Herzzyklus, wurden als relevante Parameter zur Bewertung des thrombogenen Potential von TAVR identifiziert.

16. Der Einfluss der hydrodynamischen Parameter auf das thrombogene Potential von TAVR wurde anhand des prozentualen Anteils von Fluid mit erhöhter Verweildauer (BRT) bezogen auf das Volumen des Neo-Sinus und anhand der mittleren Scherbelastung (SI-TA) bewertet. Insbesondere für niedrige Herzfrequenzen und niedrige effektive Herzzeitvolumen wurde ein erhöhtes thrombogenes Potential festgestellt. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden Parametersätze für zulassungsrelevante Untersuchungen vorgeschlagen.
17. Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Ableitung von Designkonzepten für TAVR, die eine geringer Thromboseneigung aufweisen. Hierfür wurden verschiedene Implantat- sowie implantationspezifische Aspekte bei TAVR untersucht. Für die Klappentaschenhöhe, die Implantationshöhe in Relation zum Annulus sowie die rotatorische Ausrichtung der TAVR relativ zur Aortenwurzel wurden jeweils drei Konfigurationen modelliert und das Potential zur Thromboseneigung mittels numerischer Simulationen charakterisiert.
18. Aus den Simulationsergebnissen der geometrischen Analysen konnten für jeden Designaspekt, anhand der kennzahlbasierten Vergleichswerte für das thrombogene Potential, jeweils eine Konfiguration mit dem geringsten thrombogenen Potential identifiziert werden. Die Konfigurationen wurden dabei aufgrund fehlender Vergleichswerte in bereits veröffentlichter Literatur relativ zueinander verglichen. Die Analysen ergaben ein vergleichsweise geringes thrombogenes Potential für eine Klappentasche mit einer mittleren Klappentaschenhöhe, supra-annular positionierten Klappentaschen sowie einer rotatorischen Ausrichtung, die mit den nativen Klappentaschen übereinstimmt.
19. Die Validität des Thrombose-Bewertungsmodells wurde abschließend in einem Vergleich abgeleiteter TAVR-Modelle, die Designaspekte klinisch etablierter TAVR implizierten, mit den klinischen Daten zur Prävalenz einer Klappenthrombose untersucht. Mit dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Modell zur Bewertung des thrombogenen Potentials von TAVR die klinischen Ergebnisse widerspiegelt und eine valide Grundlage für entwicklungsbegleitende Untersuchungen zukünftiger TAVR ist.
20. In zukünftigen Arbeiten ist es vorstellbar, das entwickelte Thrombosebewertungsmodell von TAVR in zulassungsrelevanten Prüfungen einzusetzen. Ziel bei der Entwicklung zulassungsrelevanter Untersuchungen könnte es sein, in virtuellen Patientenkohorten das Thromboserisikos innovativer TAVR zu bewerten und somit das Risiko und die Kosten für aufwändige Tierversuche oder präklinische Studien zu senken und die Sicherheit von TAVR zu erhöhen.