

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 (SITA) 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 Thromboserisiko 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.