

Thesen zur Dissertation

Beiträge zur Entwicklung personalisierter Aortenklappenersatztherapien – *In silico*-Untersuchungen zur mechanistischen Analyse in virtuellen Patientenkohorten sowie Ansätze datengetriebener Strömungsmodellierung

vorgelegt von Dipl.-Ing. Jan Oldenburg

Die Implantation eines Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVR) hat sich in klinischen Studien als erfolgreiche Therapie bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose (AS) erwiesen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Beiträge zur zukünftigen Verbesserung der Sicherheit des TAVR durch die Weiterentwicklung patientenindividueller Ansätze mittels *In silico*-Methoden geleistet. Dazu sind mechanistische Methoden zur Durchführung von *in silico* klinischen Studien (engl. *in silico clinical trail* – ISCT) in virtuellen Patientenkohorten weiterentwickelt worden. Die Erstellung einer virtuellen Patientenkohorte stellte dabei einen zentralen Schwerpunkt dar. Auf Basis der ISCT-Analysen konnte zu einem tieferen Verständnis der TAVR-Prozedur unter dem Einfluss anatomischer, pathologischer und prozeduraler Faktoren beigetragen werden. Darauf aufbauend sind datengetriebene Ansätze zur Verbesserung der personalisierten TAVR-Therapie durch die Echtzeitprädiktion der Blutströmung entwickelt worden.

Die Ergebnisse der Dissertation werden in folgenden Thesen zusammengefasst.

1. Die TAVR hat sich in klinischen Studien als erfolgreiche Therapie bei AS-Patienten erwiesen und ist der chirurgischen Alternative teils sogar überlegen. Inzwischen gilt die TAVR als Standardverfahren für Patienten ab dem 70. Lebensjahr. Die Ausweitung auf jüngere Patientengruppen mit intermediärem oder niedrigem Risiko rückt potenzielle Langzeitkomplikationen stärker in den Fokus. Dazu zählen unter anderem Aortopathien und die eingeschränkte Dauerhaltbarkeit der Transkatheter-Aortenklappen (TAV) durch Klappenthrombosen.
2. Individualisierte Therapieansätze gewinnen zunehmend an Relevanz, ebenso wie ein tiefgreifendes Verständnis biomechanischer Prozesse im Kontext klinischer Endpunkte. Hierbei sind patientenspezifische anatomische und pathologische Faktoren sowie prozedurale Aspekte wie die Ballon-Post-Dilatation (BPD) bislang unzureichend erforscht. Ein pathologischer Faktor ist insbesondere die degenerative Veränderung der nativen Aortenklappe durch Kalzifikationen.
3. Die *In silico*-Simulation biomechanischer Effekte im Maßstab klinischer Studien in Form von ISCT gewinnt in diesem Kontext zunehmend an Bedeutung. Klinische Komplikationen werden dabei mit biomechanischen Metriken assoziiert.
4. Metriken die den jetförmigen Blutfluss beschreiben deuten darauf hin, dass exzentrische, nicht dem Gefäßverlauf folgende Jets zur Belastung der Gefäßwand der *aorta ascendens* (AA) führen, was sich in erhöhten wandnahen Schubspannungen (WSS) äußern kann. Erhöhte WSS führen zur Dysregulation der extrazellulären Matrix und zur Verdünnung elastischer Fasern, Aortopathien (Dilatation, Aneurysma) können die Folge sein.

5. Niedrige WSS hemmen das endotheliale Wachstum und sind mit prothrombogenen Phänotypen assoziiert. Erhöhte Scherspannungen bewirken scherinduzierte Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation und können so auf ein Risiko von Klappenthrombosen hindeuten. Stagnationsgebiete begünstigen die Thrombozytenaggregation und können ebenfalls auf ein Risiko von Klappenthrombosen hinweisen. Eine Abschirmung aktivierter Thrombozyten kann anhand der Beobachtung auftretender Wirbelstrukturen analysiert werden. Auch die fehlende Stabilisierung des Blutflusses durch einen helixförmigen Ausstrom kann auf ein Risiko zur Entstehung von Aortopathien und Klappenthrombosen hinweisen.
6. Im Zusammenhang mit der Durchführung von ISCT ist die synthetische Erzeugung virtueller Patientenkohorten, die eine gezielte Modellierung von Patientenpopulationen und Subpopulationen ermöglicht, besonders interessant.
7. Die Entwicklung und der Einsatz von ISCT im TAVR-Bereich, insbesondere im Hinblick auf strömungsmechanische Analysen zur gezielten Untersuchung klinischer Komplikationen, sind bislang unzureichend erforscht. Die TAV-Implantation und die darauf beruhende Blutströmung durch die implantierte TAV hängen dabei insbesondere von der patientenspezifischen Anatomie und Pathologie ab. Im TAVR-Kontext fehlte es bislang jedoch an einer Möglichkeit zur Erzeugung realitätsgetreuer Patientenanatomien und -pathologien für ISCT, was eine relevante Entwicklungslücke darstellte, die im Rahmen dieser Arbeit durch die Entwicklung von Methoden zur synthetischen Erzeugung virtueller Kohorten adressiert wurde.
8. Die Basis zur Erzeugung realistischer synthetischer TAVR-Patientenkohorten bildete die Ableitung subjektspezifischer virtueller Abbildungen der Aortenwurzel, des Aortenbogens und der Kalzifikationen aus computertomografischen Aufnahmen von TAVR-Patienten. Durch die Erweiterung eines bestehenden *In silico*-Modells von der Aortenwurzel um den Aortenbogen wurde die im aktuellen Entwicklungsstand fehlende Abbildung des Aortenbogens für strömungsmechanische Analysen berücksichtigt.
9. Im Rahmen der Arbeit wurde ein zweiteiliger Ansatz zur Erfassung der Variabilität der Aortenwurzel, des Aortenbogens sowie der Kalzifikationen vorgeschlagen. Ein Teil davon war die Erstellung eines statistischen Formmodells der Aortenwurzel und des Aortenbogens. Die Durchführung einer Hauptkomponentenanalyse (engl. *principal component analysis* – PCA) zeigte dabei eine zweckmäßige Genauigkeit und Generalisierbarkeit. Der zweite Teil war die Entwicklung eines *conditional convolutional variational autoencoder*-Modells (cVAE-Modell) zur Dimensionsreduktion volumetrischer Kalzifikationen. Bei dieser Dimensionsreduktion der subjektspezifischen Kalzifikationen mit der cVAE-Architektur war ein zentraler Bestandteil die volumetrische Registrierung der Kalzifikationen auf der mittleren Aortenwurzelanatomie der Kohorte.
10. Die Konditionierbarkeit des cVAE-Modells mit Parametern wie einem gewünschten Kalzifikationsvolumen und einer gewünschten Kalzifikationsanzahl konnte im Rahmen der Arbeit demonstriert werden. Insbesondere die gezielte Steuerung des Kalzifikationsvolumens ließ sich durch den cVAE-Ansatz umsetzen.
11. Unter der Anwendung eines Copula-Modellierungsansatzes wurde anschließend die Erzeugung synthetischer Aortenwurzel- und Aortenbogenanatomien sowie Kalzifikationen demonstriert. Die Generierung realistischer volumetrischer Kalzifikationen konnte dabei nach Kenntnis des Autors

erstmals gezeigt werden. Bei der internen Validierung durch den Vergleich mit Trainingsdaten sowie der multizentrischen externen Validierung durch den Vergleich mit Daten aus zwei weiteren klinischen Zentren (Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC) und Bart's Heart Centre des University College London (UCL)) ergaben sich gute Übereinstimmungen hinsichtlich der Kalzifikationsanzahl mit Daten des UCL sowie hinsichtlich des Kalzifikationsvolumens mit Daten des DHZC. Zusammenfassend wurde mit den entwickelten Methoden zur Schließung der im Stand der Forschung unzureichenden Möglichkeit, realistische volumetrische Kalzifikationen zu generieren, beigetragen.

12. Darauf folgend wurde die Überführung der synthetischen Patientenanatomien in simulationsbereite mechanistische Modelle demonstriert. Dabei war die Diskretisierung der synthetischen Patienten bereits ein integraler Bestandteil der Erzeugung dieser, was die bislang unzureichende, frühzeitig bedachte Verwendung synthetischer Patientenanatomien für mechanistische *In silico*-Analysen adressierte.
13. Im Themenfeld der *In silico*-Simulation der Implantation von selbstexpandierenden TAV (SE-TAV) wurden ingenieurwissenschaftliche Bedarfe methodischer Weiterentwicklungen herausgearbeitet. Diese bestanden in der meist auf kleinere Fallzahlen beschränkten Durchführung von SE-TAV-Implantationsstudien in realitätsnahen virtuellen Patienten, in der Einbeziehung der bislang, trotz vermuteter Auswirkungen auf die Blutströmung, wenig berücksichtigten BPD sowie in der Berücksichtigung des materialcharakteristischen Versagens von Kalzifikationen während der TAV-Implantation. Zudem wurde ein Bedarf an Analysen zu mechanistischen Zusammenhängen zwischen anatomischen und pathologischen Faktoren und deren Einfluss auf das Implantationsergebnis erkannt.
14. Zur Bearbeitung entsprechender Forschungslücken wurden strukturmechanische *In silico*-Modelle zur Simulation der SE-TAV-Implantation für eine Vielzahl virtueller TAVR-Patienten auf Basis der expliziten FEM entwickelt. Dabei wurde die BPD und das mechanische Versagen der Kalzifikationen unter Belastung in der *In silico*-Modellierung zur Simulation der TAV-Implantation berücksichtigt.
15. Anschließend wurde die Durchführung einer ISCT der TAV-Implantationssimulation mit einer virtuellen synthetischen TAVR-Patientenkohorte demonstriert. Ein Beitrag zum Verständnis des Implantationsvorgangs unter Berücksichtigung des Effekts der BPD sowie anatomischer und pathologischer Faktoren wurde durch die Auswertung der Deformationen der TAV-Stents anhand etablierter Metriken (Exzentrizitätsindex, Expansionsfläche und geometrische Klappenöffnungsfläche) sowie durch die Analyse von Deformationsmustern mittels Stent-Moden geleistet.
16. Im Rahmen der strömungsmechanischen Analyse von TAVR-Patienten wurden folgende Entwicklungslücken herausgearbeitet: Die Berücksichtigung von Fluid-Struktur-Interaktionen (FSI) in Simulationen, für die bislang keine ISCT mit hohen Fallzahlen veröffentlicht wurden, stellt ein grundlegendes, übergeordnetes Ziel für die Forschungsgemeinschaft dar. Ein Zwischenschritt zu diesem Ziel ist die Analyse systolischer Blutflussdynamiken bei starrer Geometrie. Die Forschungslücke besteht dabei in der detaillierten Betrachtung der Blutflussdynamiken nach der TAV-Implantation mit hohen Fallzahlen in ISCT unter Einbeziehung der BPD im Kontext von Klappenthrombosen und Aortopathien.

17. Zur Bearbeitung entsprechender Forschungslücken wurden fluidmechanische *In silico*-Modelle zur Simulation des instationären systolischen Blutflusses für eine Vielzahl virtueller Patienten auf Basis der simulierten SE-TAV-Implantationsergebnisse mittels der Finiten-Volumen-Methode aufgebaut.
18. Anschließend wurde die Durchführung einer ISCT zur Analyse des Blutflusses in einer virtuellen synthetischen TAVR-Patientenkohorte mit dem Fokus auf Aortopathien und Klappenthrombosen demonstriert. Ein Beitrag zum Verständnis des Einflusses der BPD auf die systolische Blutströmung mit dem Fokus auf Aortopathien und Klappenthrombosen wurde geleistet. Ebenso wurde die Analyse der Einflüsse von Patientenanatomien und Kalzifikationen auf die systolische Blutströmung anhand fluidmechanischer Metriken mit dem Fokus auf Aortopathien und Klappenthrombose durchgeführt.
19. Die identifizierte Lücke im Stand der Technik, markiert durch ISCT mit geringen Fallzahlen, wurde im Rahmen dieser Arbeit adressiert, indem methodische Beiträge zur Durchführbarkeit von ISCT beim TAVR geleistet wurden. Die ISCT, in denen synthetische Patientenkohorten mit realistischen anatomischen und pathologischen Merkmalen berücksichtigt wurden, übertragen somit bisherige Einzelbeobachtungen auf eine größere Kohorte. Mit dieser Arbeit wird dadurch ein Beitrag zum mechanistischen Verständnis der zugrundeliegenden Prozesse eines TAVR unter Einwirkung anatomischer und pathologischer Variationen sowie des prozeduralen Faktors der BPD geleistet.
20. Besonders wenn eine Vielzahl an patientenspezifischen Faktoren, Designvariationen und prozeduralen Strategien kombiniert untersucht werden sollen, stellt sich jedoch die Frage, ob mechanistische *In silico*-Modelle aufgrund hoher Rechenzeiten dieser Aufgabe gerecht werden. Zur Verkürzung der Berechnungszeiten pro Patient wurden deshalb Physik-Informierte-Deep-Learning-Ersatzmodelle (PIDL-Ersatzmodelle) erforscht. Bislang existierten keine PIDL-Ersatzmodelle zur Abbildung des instationären Blutflusses durch implantierte TAV.
21. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Entwicklung von PIDL-Ersatzmodellen zur Abbildung der systolischen Blutströmung vorgestellt. Dazu wurden notwendige methodische Weiterentwicklungen identifiziert. Dabei konnte herausgestellt werden, dass eine Vielzahl von *Deep-Learning*-Methoden im Bereich der PIDL-Ersatzmodelle grundsätzlich für Differentialgleichungen formuliert sind, sich jedoch häufig auf Demonstrationen mit 2D-Beispielen und weniger komplexen Geometrien oder auf struktur- statt fluidmechanische Fragestellungen beschränken. Bislang existieren keine Studien, die PIDL-Ersatzmodelle für instationäre 3D-Blutströmungen im TAVR-Bereich untersuchen.
22. In diesem Zusammenhang ergaben sich bislang unzureichend erforschte zentrale Herausforderungen, die die Variation komplexer Patientengeometrien innerhalb der virtuellen Kohorte (Prä- und Post-TAVR), deren 3D-Struktur sowie den instationären Charakter des Blutflusses beinhalten.
23. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Lücke adressiert und Beiträge zur Weiterentwicklung von PIDL-Ersatzmodellen unter Nutzung der in der ISCT generierten Daten geleistet. Es erfolgte die Übertragung unterschiedlicher zeit- und raumkontinuierlicher sowie diskreter PIDL-Ersatzmodell-Architekturen, unter anderem aus strukturmechanischen Fragestellungen, auf die Blutströmung im TAVR-Bereich. Zudem wurde eine Weiterentwicklung bestehender PIDL-Ersatzmodell-Architekturen vorgenommen, wobei zeitliche Abhängigkeiten sowie die Kodierung komplexer geometrischer Variationen von 3D-Geometrien innerhalb der virtuellen TAVR-Patientenkohorte berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wurde die Erprobung unterschiedlicher Kodierungsmethoden, wie CVAE-

und PointNet-Varianten, sowie lumeninterner oder lumenbegrenzender Punktmengen zur Darstellung der komplexen geometrischen Variationen in 3D durchgeführt, woraus Empfehlungen für PIDL-Ersatzmodelle abgeleitet wurden.

24. In zukünftigen Arbeiten sollte die Möglichkeit untersucht werden, die virtuellen Patienten im Post-TAVR-Zustand in FSI-Simulationsmodelle zu überführen. Dies wird als wesentliche methodische Entwicklungsstufe betrachtet, um beispielsweise mechanistisch den Entstehungsprozess der Klappenthrombose in einer TAVR-Patientenkohorte vollständig zu verstehen und daraus Kennzahlen zur Prädiktion des Thromboserisikos abzuleiten. Die in dieser Arbeit dargelegte Berücksichtigung zeitlich variabler Strömungen bei der Entwicklung der PIDL-Ersatzmodelle, im Gegensatz zur stationären Betrachtung, kann dabei einen zentralen Anknüpfungspunkt bilden.
25. Ziel weiterführender Forschungen könnte es sein, mechanistische und datengetriebene Modelle parallel oder in Kombination zur Berechnung der FSI in virtuellen TAVR-Patientenkohorten zu entwickeln. Die Entwicklung der synthetischen Kohorten, die Durchführung von ISCT und die Entwicklung von PIDL-Ersatzmodellen lassen sich als generelles Konzept auf weitere TAVR-Komplikationen übertragen. Bereits während der Entwicklung wurden entsprechende Anwendungen berücksichtigt. Denkbar ist die Verwendung der virtuellen TAVR-Patientenkohorte für die Analyse von Kontaktkräften am Annulus im Rahmen der Untersuchung von Reizleitungsstörungen oder Annulusrupturen. Eine Erweiterung der Generierung der synthetischen Patienten um die Koronarabgänge würde zudem die Untersuchung der koronaren Zugänglichkeit ermöglichen.

Zusammenfassend wurde im Rahmen dieser Arbeit die Weiterentwicklung mechanistischer *In silico*-Methoden zur Durchführung von ISCT in virtuellen Kohorten vorangetrieben, wobei die Erstellung der virtuellen Kohorte einen zentralen Schwerpunkt darstellte. Durch die ISCT-Analysen wurde zu einem vertieften Verständnis der TAVR-Prozedur unter dem Einfluss des prozeduralen Faktors der BPD sowie anatomischer und pathologischer Faktoren, wie Aortenwurzelanatomien und Kalzifikationen, beigetragen. Darauf aufbauend wurden datengetriebene *Deep-Learning*-Methoden entwickelt, um die personalisierte TAVR-Therapie durch die patientenindividuelle Prädiktion postprozeduraler Therapieergebnisse mittels Echtzeitberechnung der Blutströmung zu verbessern. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse leisten einen Beitrag zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Sicherheit der TAVR-Prozedur durch patientenindividuelle Ansätze mit *In silico*-Methoden, insbesondere im Hinblick auf die Ausweitung der TAVR-Therapie auf neue Patientengruppen.