

Thesen zur Dissertation

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

vorgelegt von Dipl.-Ing. Robert Ott

Die Versorgung der Mitralklappeninsuffizienz mithilfe der minimalinvasiven Cliptherapie ist von erheblicher Bedeutung für die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten weltweit. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind sowohl experimentelle als auch numerische Methoden für die Beurteilung aktueller und die Konzeptionierung neuer Implantatdesigns und Implantationsstrategien entwickelt worden. Die Ergebnisse der Dissertation werden in folgenden Thesen zusammengefasst:

1. Die Mitralklappeninsuffizienz ist das Herzklappenvitium mit der höchsten Prävalenz in der Gesamtbevölkerung. Obwohl die chirurgische Mitralklappenreparatur der Therapiestandard zur Versorgung primärer, symptomatischer Mitralklappeninsuffizienzen ist, können nur ca. 50 % der therapiepflichtigen Patientinnen und Patienten konventionell-chirurgisch versorgt werden – im übrigen Patientenkollektiv ist diese Therapieoption aufgrund unvertretbar großer Operationsrisiken kontraindiziert.
2. Die katheterinterventionelle Mitralklappenreparatur mittels der Edge-to-Edge Cliptherapie bietet eine minimalinvasive Therapieoption für Patientinnen und Patienten, die aufgrund unvertretbar hoher Operationsrisiken nicht konventionell-chirurgisch therapiert werden können. Mit mehr als 100 000 durchgeführten Implantationsprozeduren ist das MitraClip™-Implantat das marktführende Clipimplantat.
3. Wesentliche klinische und ingenieurwissenschaftliche Herausforderungen aktueller Cliptherapie-Systeme betreffen sowohl die Auswahl adäquater Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien unter Berücksichtigung patientenindividueller Charakteristika, als auch die Erweiterung des Verständnisses des biomechanischen Einflusses der Cliptherapie auf den Mitralklappenapparat.
4. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten experimentellen und numerischen Methoden erlauben die objektive Bewertung von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien unter Berücksichtigung pathophysiologischer, pulsatiler Druck- und Volumenstromverhältnisse mithilfe biomechanischer Kennzahlen. Die Leistungsfähigkeit dieser Methoden wurde in Benchmark-Untersuchungen kommerzieller Clipimplantate (MitraClip™ NT, XTR, NTW und XTW) und klinisch etablierter Implantationsstrategien demonstriert.

5. Mit der ISO 5910:2018 existiert eine Norm in welcher Prüfparameterräume für hydrodynamische *in vitro* Untersuchungen definiert werden. Explizite Vorgaben zu Funktionsumgebungen und quantitative Angaben zur kennzahlbasierten Charakterisierung des Therapieerfolges werden dort allerdings nicht formuliert.
6. Um Clipimplantate in klinisch relevanten Beanspruchungsszenarien untersuchen zu können, müssen (patho-)physiologische Druck- und Volumenstromcharakteristika *in vitro* abgebildet werden. Das eingesetzte hydrodynamische Kreislaufmodell erlaubt die Realisierung pulsativer Strömungen innerhalb normativ geforderter Prüfparameterräume.
7. Das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz, die relative Systolendauer und der mittlere aortale Druck haben sich in den experimentellen Untersuchungen als geeignete Prüfparameter zur hydrodynamischen *in vitro* Charakterisierung der Cliptherapie erwiesen.
8. Um Clipimplantate hydrodynamisch charakterisieren zu können, ist eine biomimetische Implantationsumgebung notwendig, welche wesentliche Komponenten des humanen Mitralklappenapparates berücksichtigt. In den durchgeführten *in vitro* Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das eingesetzte artifizielle *in vitro* Mitralklappenmodell eine reproduzierbare, fluidmechanische Untersuchung von Clipimplantaten erlaubt.
9. Mit der entwickelten *in vitro* Prüfmethode in Kombination mit dem artifiziellen *in vitro* Mitralklappenmodell können klinisch relevante Schweregrade der Mitralklappeninsuffizienz reproduzierbar abgebildet werden. Durch die individuelle, periprozedurale Modifizierbarkeit der Sehnenfadenlängen können außerdem Koaptationsstörungen, wie z. B. ein Mitralklappenprolaps, eingestellt werden.
10. Um eine objektive Vergleichbarkeit variierender Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien garantieren zu können, muss eine reproduzierbare Implantierbarkeit der Clipimplantate gewährleistet sein. Das entwickelte Applikationssystem erlaubt im Gegensatz zu kommerziellen Kathetersystemen neben der reproduzierbaren Implantation auch die postprozedurale Explantation der kommerziell verfügbaren MitraClip™-Implantate NT, XTR, NTW und XTW.
11. Die entwickelte Methode zur Auswertung von Hochgeschwindigkeitsaufnahmen ist für die Beurteilung des hochdynamischen Öffnungs- und Schließvorganges der Mitralklappen Segel geeignet. Diese Methode kann darüber hinaus auch zur *in vitro* Charakterisierung anderer pulsatil durchströmter, vaskulärer Strukturen, wie z. B. Aorten- oder Venenklappen, eingesetzt werden.

12. Durch den Einsatz des entwickelten *in silico* Simulationsmodells können biomechanische Größen, wie z. B. Koaptationsflächen der Mitralklappensegel oder mechanische Spannungen und Dehnungen, ermittelt werden, welche *in vitro* nicht oder nur mit erheblichem Aufwand ermittelbar sind.
13. Mithilfe des entwickelten Fluid-Struktur-Interaktionsmodells kann die bidirektionale Interaktion struktur- und strömungsmechanischer Komponenten adäquat abgebildet werden. Die funktionelle Verknüpfung der gitterfreien *Smoothed Particle Hydrodynamics* Methode mit der gitterbasierten *Finite Elemente Methode* erlaubt eine robuste, dynamische Simulation der Cliptherapie für sequentielle Herzzyklen.
14. Zur Gewährleistung einer hohen *in vitro* – *in silico* Approximationsgüte des Fluid-Struktur-Interaktionsmodells wurden digitale Geometrie- und Materialmodelle des *in vitro* Prüfstandes, des artifiziellen *in vitro* Mitralklappenmodells und verschiedener Clipimplantatdesigns entwickelt. Als Randbedingungen des Fluid-Struktur-Interaktionsmodells sind experimentell ermittelte transmitrale Differenzdruckdaten verwendet worden.
15. Die entwickelte Methode zur Erzeugung digitaler Geometriemodelle ist für die reproduzierbare Rekonstruktion und Abstraktion artifizieller Mitralklappengeometriemodelle auf Basis computertomografischer Daten geeignet. Durch geringfügige Modifikationen kann diese Methode perspektivisch auch zur Rekonstruktion und Abstraktion computertomografischer Daten humaner Mitralklappenapparate eingesetzt werden.
16. Im Rahmen dieser Arbeit sind vier digitale Geometriemodelle mit jeweils zwei Cliparmbreiten (3,3 mm, 5,2 mm) und Cliparmlängen (8,4 mm, 11,0 mm) in Anlehnung an die kommerziellen MitraClips™ NT, XTR, NTW und XTW entwickelt worden. Durch die Berücksichtigung von jeweils zwei Fixationselementen und Cliparmen können klinisch relevante Schritte des Implantationsvorganges, wie z. B. das Greifen der Mitralklappensegel und das konsekutive Schließen des Clipimplantates, virtuell reproduziert werden.
17. In vergleichenden Analysen der *in vitro* und *in silico* ermittelten Kennzahlen konnte insbesondere für die Modellierung der Mitralklappensegel-Kinematik und der resultierenden Regurgitationscharakteristik eine hohe *in vitro* – *in silico* Approximationsqualität ermittelt werden: die relativen *in vitro* – *in silico* Abweichungen für die Regurgitationsfraktion und die maximale geometrische Mitralklappenöffnungsfläche betragen 4,9 % bzw. 3,9 %.
18. Zur objektiven Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien hat sich die Auswertung von acht Kennzahlen als praktikabel erwiesen. In den kombinierten *in vitro* und *in silico* Untersuchungen sind folgende Kennzahlen ermit-

- telt worden: Regurgitationsfraktion; mittlerer diastolischer Differenzdruck; systolische und diastolische Segelkoaptationsfläche; diastolische Mitralklappenöffnungsfläche; effektive Mitralklappenöffnungsfläche; durchschnittliche Hauptspannungen und durchschnittliche logarithmische Hauptdehnungen in den Mitralklappensegeln.
19. In den durchgeführten Benchmark-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz von Clipimplantaten die Regurgitationsfraktion reduziert und das Auftreten eines Mitralklappenprolaps wirksam verhindert werden kann. Unter Berücksichtigung der in der ISO 5910:2018 definierten Prüfparameterräume konnte für alle untersuchten Implantat-Prüfparameter-Kombinationen eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens eine Graduierungsstufe auf Grad 3+ ermittelt werden. Für Herzzeitvolumina von $5-7\text{ l min}^{-1}$ wurde sogar eine Reduktion auf Grad 2+ bzw. Grad 1+ gemessen.
 20. Die Clipimplantatdesigns und die Implantationsstrategie haben einen entscheidenden Einfluss auf die implantatassoziierte Reduktion des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz. In den durchgeführten Benchmark-Untersuchungen haben sowohl eine zunehmende Implantatlänge als auch eine zunehmende Implantatbreite zur Reduktion der Regurgitationsfraktion geführt. Die geringste Restregurgitationsfraktion ist für die paarweise Implantation von Clipimplantaten mit einer Breite von 3,3 mm und einer Cliparmlänge von 11,0 mm ermittelt worden.
 21. Die Clipimplantation resultiert für alle untersuchten Clipimplantatdesigns und Implantationsstrategien in der Erhöhung des mittleren, diastolischen Differenzdruckes. Schmalere Clipimplantate führen zur geringeren diastolischen Differenzdrücken und sind daher mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von Mitralklappenstenosen assoziiert.
 22. Die Clipimplantation führt zur Erhöhung der mittleren Spannungen und Dehnungen in den Mitralklappensegeln. Die größten Spannungen und Dehnungen werden während der Systole im anterioren Mitralklappensegel ermittelt. Während der Diastole treten die größten Spannungen und Dehnungen gerade in den Segelsegmenten auf, in denen die Clipimplantate implantiert worden sind.
 23. Die entwickelten experimentellen und numerischen Methoden ermöglichen die Bewertung von Cliptherapieverfahren mithilfe von Kennzahlen, welche als Surrogatparameter die *in vivo* Leistungsfähigkeit von Clipimplantaten approximieren. Perspektivisch kann dieses Methodenspektrum sowohl zur präinterventionellen Operationsplanung als auch zur Dimensionierung innovativer Clipimplantate eingesetzt werden und damit zur Steigerung der Versorgungsqualität von Patientinnen und Patienten beitragen.