

Hämodynamische Analyse der Aortenklappe mittels Fluid-Struktur-Interaktion

Hemodynamic Analysis of Aortic Valves using Fluid-Structure-Interaction

Michael Stiehm¹, Finja Borowski¹, Robert Ott¹, Sebastian Kaule¹, Sylvia Pfensig¹, Stefan Siewert¹, Carolin Wüstenhagen¹, Niels Grabow² und Klaus-Peter Schmitz¹

¹ Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V., Friedrich-Barnewitz-Str. 4, 18119 Rostock-Warnemünde

² Institut Biomedizinische Technik, Universitätsmedizin Rostock, Friedrich-Barnewitz-Str. 4, 18119 Rostock-Warnemünde

Transkatheter-Aortenklappen, Fluid-Struktur-Interaktion, Öffnungsverhalten

Zusammenfassung

Eine etablierte Therapie zur Behandlung der Aortenklappenstenose und -insuffizienz bei Hochrisikopatienten ist die Implantation einer Transkatheter-Aortenklappenprothese. Für die Entwicklung und Zulassung entsprechender Implantate kommen zunehmend numerische Methoden wie Struktur- (FEA, engl. Finite Element Analysis) und Strömungssimulationen (CFD, engl. Computational Fluid Dynamics) sowie die Kopplung beider Methoden mittels Fluid-Struktur-Interaktion (FSI) zum Einsatz. Im Fokus dieser numerischen Studie steht die Analyse des Öffnungs- und Schließverhaltens von Aortenklappen. Insbesondere wurde der Einfluss der Fluidumgebung auf die Klappenbewegung mittels FSI-Simulation im Vergleich zur FEA-Simulation untersucht. Zu diesem Zweck wurde ein generisches Modell der Aortenwurzel mit Aortenklappen entwickelt. Zur Modellierung des Blutes wurde ein homogenes, inkompressibles, newtonsches Fluid angenommen. Das Materialverhalten der Klappentaschen wird durch einen linear-elastischen Ansatz approximiert. Zur Ermittlung einer physiologischen Randbedingung und zur Validierung der numerischen Ergebnisse wurden *in vitro* Untersuchungen einer Aortenklappenprothese in einem Pulsduplikatorsystem durchgeführt. Die Implementierung der fluiddynamischen Netzadaption wurde durch die netzerhaltende ALE-Methode (engl. Arbitrary Lagrangian-Eulerian) realisiert. Anhand des Vergleichs der Klappenkinematik konnte festgestellt werden, dass bei einer FEA der Öffnungs- und Schließvorgang deutlicher schneller abläuft als bei der FSI-Simulation und dem *in vitro* Experiment am Pulsduplikatorsystem (FEA: 3 ms, FSI: 34 ms, PD: 24 ms). Dabei ist die abweichende Klappenkinematik der FEA auf die fehlende Dämpfung des umgebenen Fluids zurückzuführen. Darüber hinaus besitzen Wirbelformationen, die im Sinus Valsalvae detektiert wurden, einen zusätzlichen Einfluss auf die Bewegung der Klappentaschen. Für die Designentwicklung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen stellt die FSI-Simulation eine leistungsfähige Methode dar, die zwar eine hohe Rechenkapazität erfordert, jedoch die physiologischen Verhältnisse des Herzkreislaufsystems abbilden kann.

Einleitung

Die Implantation einer Transkatheter-Aortenklappenprothese stellte in Deutschland mit 17.097 Eingriffen im Jahr 2016 die häufigste Therapieform zur Behandlung der Aortenklap-

penstenose dar. Damit wurden diese im Jahr 2002 erstmals implantierten Prothesen (Cribier 2002) häufiger bei Patienten eingesetzt als chirurgische Implantate (9.609 Eingriffe im Jahr 2016 in D) (Herzbericht 2017). Ein Aspekt bei der Entwicklung zukünftiger Transkatheter-Aortenklappenprothesen ist die Wechselwirkung der Klappentaschen mit der Blutströmung und das daraus resultierende Öffnungs- und Schließverhalten. Berücksichtigung finden muss dabei die Ausformung der Aortenwurzel durch den Sinus Valsalvae. Für die Designentwicklung bieten sich im besonderen Maße *in vitro* Modelle, wie bspw. Pulsduplikatorsysteme, und *in silico* Methoden, wie die Finite Element Analyse (FEA, engl. finite element analysis), die numerische Strömungssimulation (CFD, engl. computational fluid dynamics) sowie die Fluid-Struktur-Interaktion (FSI, engl. fluid-structure interaction) an. Darüber hinaus sind numerische als auch experimentelle Methoden entsprechend der DIN EN ISO 5840-3 notwendig für den Zulassungsprozess von Transkatheter-Aortenklappenprothesen.

Bisher durchgeführte FEA- oder CFD-Simulationen können nur partiell Aufschluss über die Hämodynamik oder die Kinematik einer Aortenklappe geben (Morganti et al. 2014 und Wang et al. 2015), weshalb in der vorliegenden Studie der Einfluss der hämodynamischen Eigenschaften auf die Klappenverformung mit mittels einer FSI-Simulation untersucht und mit Ergebnissen einer FEA-Simulation verglichen wird. In den vergangenen Jahren wurden bereits FSI-Simulationen von Aortenklappen publiziert (Bavo et al. 2016, DeHart et al. 2003, Hsu et al. 2014). Eine Validierung der ermittelten Ergebnissen wurde jedoch nur in wenigen Studien wie bspw. Kemp et al. (2013) und Luraghi et al. (2017) durchgeführt, wobei die ALE-Methode (engl. Arbitrary Lagrangian-Eulerian) nicht verwendet wurde. In der vorliegenden Studie soll daher eine partitionierte, implizite FSI-Simulation unter Verwendung der ALE-Methode durchgeführt und mit Resultaten einer FEA und experimentell ermittelten Ergebnissen einer Pulsduplikatormessung verglichen werden.

Materialien und Methoden

Gefäßmodell der Aortenklappe

Das verwendete geometrische Modell setzt sich aus den Klappentaschen und der Aortenwurzel zusammen. Beide Teilmodelle sind mit der CAD-Software PTC Creo Parametric 3.0 (Parametric Technology Corp., Needham, MA, USA) generiert worden. Die Geometrie der Klappentaschen basiert auf Arbeiten von Pfensig et al. (2017). Das Modell besteht aus drei identischen Klappentaschen, die in einer geschlossenen Konfiguration modelliert wurden, siehe Abb. 1.

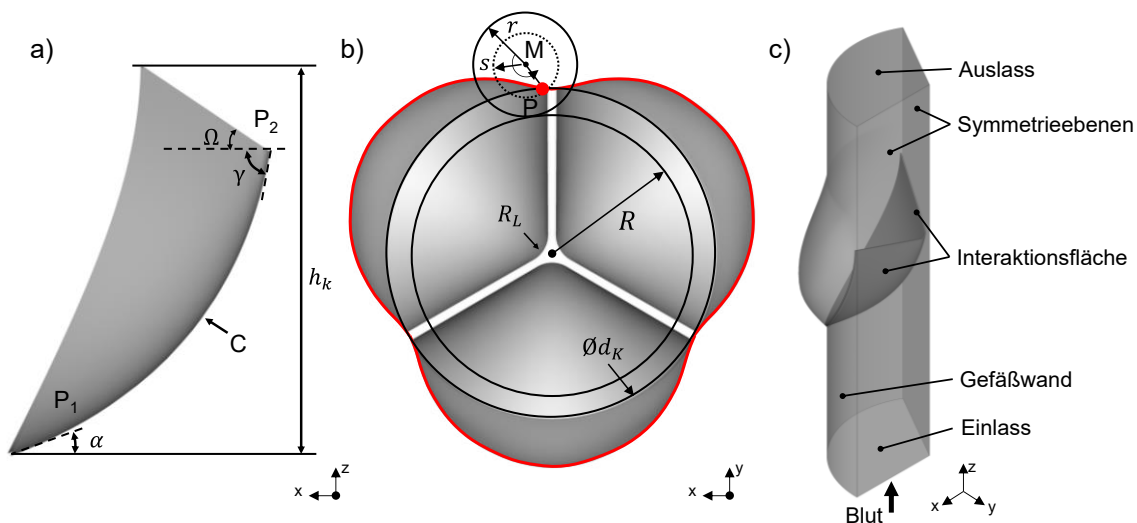


Abb 1: Darstellung des Geometriemodells der Klappentaschen (a), im Querschnitt der Aortenwurzel (b) und Rechengebiet mit Rändern (c).

Der Querschnitt der Aortenwurzel wird durch die Epitrochoidengleichung beschrieben und wurde bereits von Reul et al. (1990) verwendet:

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

$$y(\varphi) = (R + r) \cdot \sin \varphi - \beta r \cdot \sin\left(\frac{R+r}{r} \varphi\right),$$

wobei x und y die kartesischen Koordinaten in Abhängigkeit des Umlaufwinkels φ sind. Der Radius des großen Kreises wird durch R definiert und der Radius des kleinen Kreises mit r . Ausschlaggebend für die Form des Epitrochoiden sind das Abstandsverhältnis $\beta = 0,5$ und das Radienverhältnis $r/R = 1/3$. Stromaufwärts und –abwärts der Aortenklappe befindet sich jeweils ein 10 mm langer Gefäßabschnitt als Ein- und Auslassstrecke. Um den Rechenaufwand der FSI-Simulation zu minimieren wurde die Symmetrie des Aortenklappenmodells ausgenutzt und nur ein Drittel des Modells simuliert. Die wichtigsten geometrischen Parameter können der Tab. 1 entnommen werden.

Tab. 1: Geometrieparameter des Aortenklappenmodells.

Bezeichnung	Formelzeichen	Definiertes Wert
Kommissurdurchmesser	d_k	26 mm
Lunulenusradius	R_L	2 mm
Klappenhöhe	h_K	18,5 mm
Lunulenuswinkel	Ω	34°
Anstieg der Bauchlinie in P1	α	20°
Anstieg der Bauchlinie on P2	γ	80°
Krümmung der Bauchlinie	C	0,5
Epitrochoidenparameter		
Radius großer Kreis	R	11,01 mm
Radius kleiner Kreis	r	3,67 mm
Abstandsverhältnis	$\beta=r/s$	0,5
Radienverhältnis	r/R	1/3

Fluid-Struktur-Interaktion

Die hämodynamische Analyse des Aortenklappenmodells unter Verwendung der FSI wurde mit ANSYS Workbench (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA, USA) durchgeführt. Zur numerischen Berechnung der strukturellen Umgebung wurde das Programm ANSYS Mechanical MAPDL verwendet und zur Lösung des fluiddynamischen Teilgebiets das Programm ANSYS Fluent.

Zur Kopplung von Fluid- und Strukturumgebung wurde ein impliziter, partitionierter Lösungsalgorithmus verwendet, welcher eine unabhängige Diskretisierung der Teilbereiche zulässt. Beide Gebiete können so in qualitativ hochwertige Rechennetze unterteilt werden, welche die Konsistenzanforderung an der Interaktionsfläche ausreichend erfüllen. Zur Ermittlung einer netzunabhängigen Lösung, wurden sowohl für die Fluidumgebung als auch die Strukturumgebung Netzkonvergenzstudien unter stationären Bedingungen durchgeführt.

Um exakte Lösungen an der Interaktionsfläche zwischen dem Festkörper und der Fluidumgebung zu erzielen, wurde die netzerhaltende ALE-Methode angewendet. Dabei wurde das Fluidnetz in jedem Kopplungsschritt der verformten Festkörperstruktur angepasst. Die Deformation des Fluidnetzes wurde in den Navier-Stokes-Gleichungen unter Verwendung der ALE-Formulierung berücksichtigt (Donea et al. 2004):

$$\frac{d}{dt} \int_V \mathbf{u} dV + \int_S [(\mathbf{u} - \mathbf{u}_g)\mathbf{u} - \boldsymbol{\sigma}] \cdot \mathbf{n} dS = \int_V \mathbf{f} dV.$$

Die Strömungsgeschwindigkeit wird durch \mathbf{u} angegeben, V ist das Fluidvolumen, S ist die Grenze des Fluidvolumens, $\boldsymbol{\sigma}$ ist der Spannungstensor, \mathbf{f} sind die äußeren Kräfte, \mathbf{n} ist der Normalenvektor und \mathbf{u}_g ist die Gittergeschwindigkeit mit der ein Fluidnetzknoden verschoben wird. Das Material des Klappentaschen wurde als linear-elastisch angenommen, das durch die Dichte $\rho = 1.000 \text{ kg/m}^3$, den Elastizitätsmodul $E = 10 \text{ MPa}$ und die Querkontraktionszahl $\nu = 0,45$ beschrieben wird (Pfensig et al. 2017). Die Vereinfachung des Klappenmaterials begünstigt die numerische Stabilität und mindert den Rechenaufwand der Simulation.

Die Modellierung des durchströmenden Blutes wurde unter Annahme eines inkompressiblen, homogenen, newtonschen Fluids vorgenommen. Der Einfluss des nicht-newtonschen Charakters des Blutes wurde in bereits veröffentlichten Studien als vernachlässigbar eingeschätzt und findet aus diesem Grund keine Berücksichtigung (Kemp et al. 2013). Die Dichte des Fluids beträgt $\rho = 1.060 \text{ kg/m}^3$ und die dynamische Viskosität beträgt $\nu = 0,0035 \text{ kg/ms}$ (Hsiao et al. 2012).

Die Definition der physikalischen Randbedingungen der gekoppelten Simulation kann mit den entsprechenden Lösungsprogrammen getrennt voneinander vorgenommen werden. An die Kommissurlinie des Klappentaschenmodells wurde eine rotatorische und translatorische Bewegung unterbunden. Die Oberfläche der Klappentasche wurde als Interaktionsfläche definiert, an der die Kopplungsgrößen übertragen werden. Am Einlass der Fluidomain wurde ein strömungsinduzierender transvalvulärer Druckgradient als Druckrandbedingung vorgegeben. Zur Erzeugung einer physiologischen Druckrandbedingung wurden Druckmesswerte im Pulsduplikatorsystem (ViVitro Labs Inc., Victoria, BC, Canada) auf ventrikulärer und aortaler Seite einer durchströmten Aortenklappenprothese entsprechend DIN EN ISO 5840-3 aufgenommen, siehe Abb. 2. Am Auslass wurde ein Referenzdruck von 0 mmHg vorgegeben. Sowohl für die Gefäßwand als auch für die Klappentaschenoberflächen galt die Haftbedingung. Die Schnittebenen zur Segmentierung des Aortenklappenmodells wurden als Symmetrieebenen definiert.

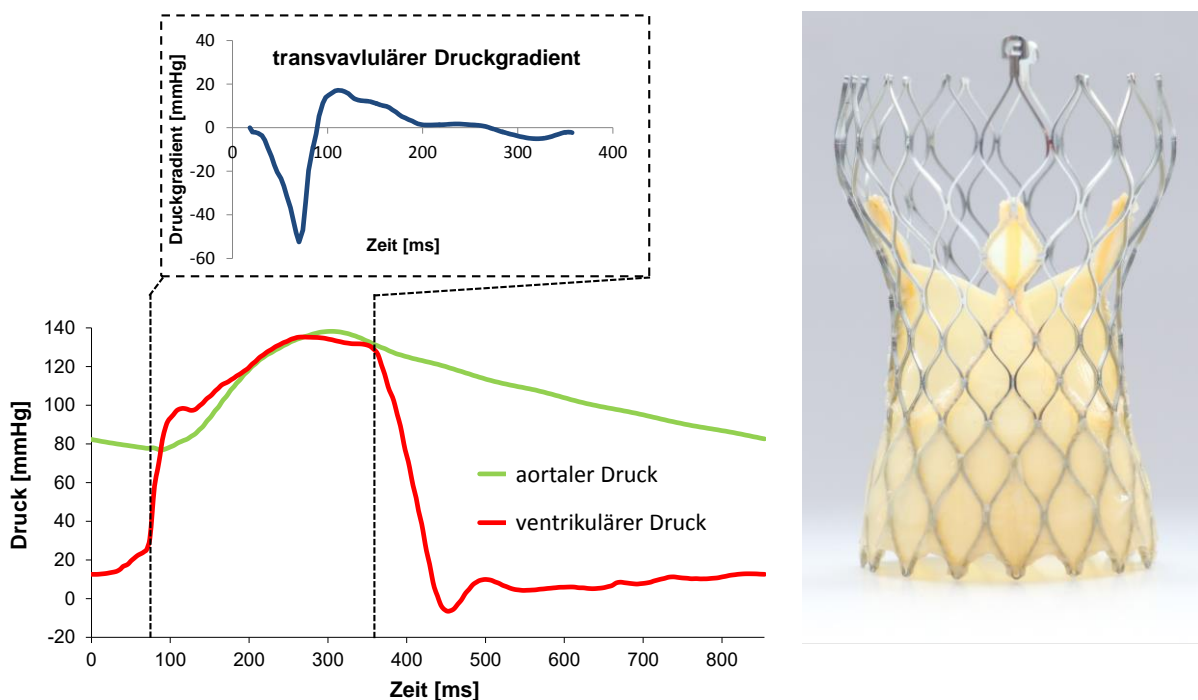


Abb 2: Darstellung des aortalen und ventrikulären Druckes aus *in vitro* Messungen im Pulsduplikatorsystem (ViVitro Labs Inc., Victoria, BC, Kanada) mit dem resultierenden transvalvulären Druckgradienten (links) sowie Transkatheter-Aortenklappenprothese CoreValve Evolut Pro (Medtronic plc, Dublin, Irland) (rechts).

Um den strömungsmechanischen Einfluss auf die Klappentaschenkinematik nachzuweisen, wurde ebenfalls eine FEA-Simulation durchgeführt. Der Unterschied hinsichtlich der Randbedingungen war, dass die transvalvuläre Druckdifferenz bei der FEA-Simulation direkt und normal zur Oberfläche auf die ventrikuläre Seite der Klappentaschen aufgebracht wurde. Die Druckrandbedingungen bei der FSI und bei der FEA sind mit der Messung im Pulsduplikatorsystem synchronisiert worden.

In vitro Messungen im Pulsduplikatorsystem

Um einen Vergleich des Öffnungs- und Schließverhaltens des generischen Aortenklappenmodells mit experimentell ermittelten Ergebnissen einer Transkatheter-Aortenklappenprothese ziehen zu können, wurde die Klappentaschenkinematik zusätzlich *in vitro* in einem Pulsduplikatorsystem untersucht. Dazu wurde eine kommerziell erhältliche Transkatheter-Aortenklappenprothese verwendet. Das Öffnungs- und Schließverhalten wurde optisch mittels High-Speed Aufnahmen (CR600x2, Optronis, Kehl, Deutschland) ausgewertet. Die Ansteuerung der High-Speed Kamera erfolgte mittels Triggerung durch die Pumpe des Pulsduplikatorsystems. Als Testfluid wurde eine Natriumchlorid-Lösung bei einer Temperatur von 37°C verwendet. Des Weiteren diente der gemessene transvalvuläre Druck als Einlassrandbedingung für die numerischen Simulationen.

Ergebnisse

Strömungscharakteristik

In Abb. 3 ist ein Längsschnitt des Aortenklappenmodells mit der farbskalierte Geschwindigkeitsverteilung dargestellt. Die Strömungsrichtung wird durch die normierten Geschwindigkeitsvektoren auf dieser Ebene visualisiert.

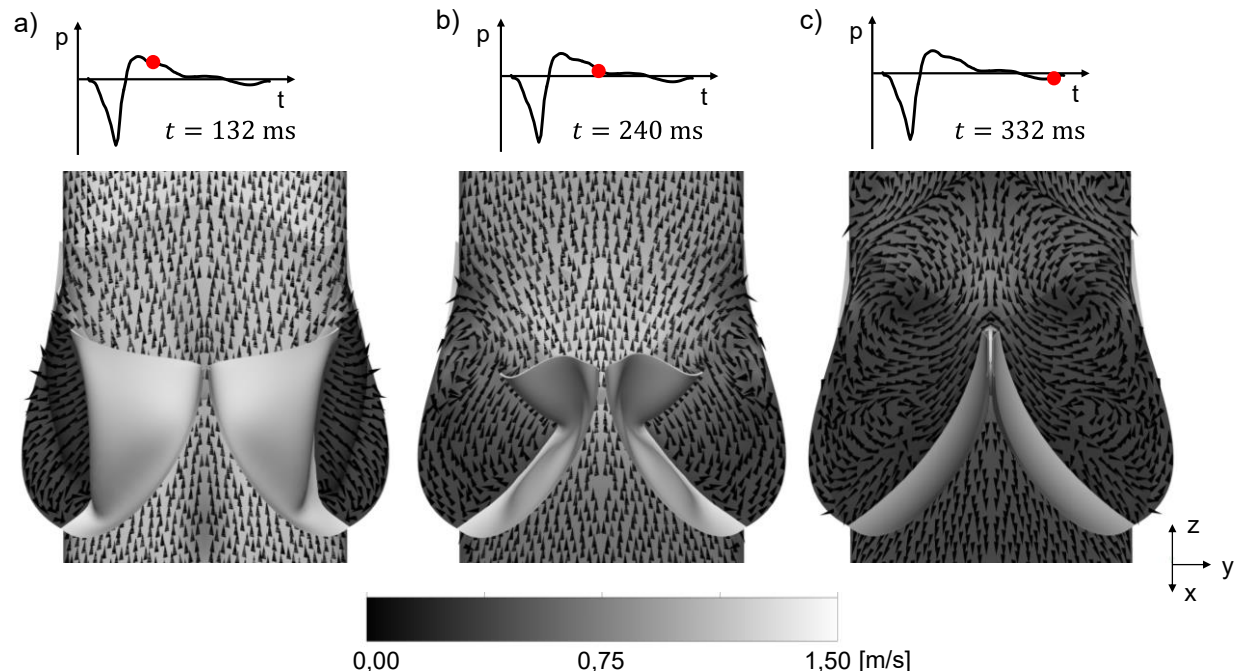


Abb.3: Darstellung der farbskalierten Strömungsgeschwindigkeiten und der normierten Geschwindigkeitsvektoren in der Schnittebene durch den Scheitelpunkt der Klappentaschen zu drei repräsentativen Zeitpunkten: a) während der Austreibungsphase in der Systole ($t = 132$ ms), b) während der Entspannungsphase der frühen Diastole ($t = 240$ ms) und c) bei $t = 332$ ms während der Diastole.

Zum Zeitpunkt der Austreibungsphase, siehe Abb. 3a sind die Klappentaschen maximal geöffnet und das Fluid passiert mit bis zu $v_{max} = 1,41 \text{ m/s}$ die Aortenklappe. Die Klappentaschen werden radial in Richtung der Gefäßwand deformiert und die Geschwindigkeit im Sinus Valsalvae distal der Klappentaschen sinkt auf unter $v_{min} \leq 0,01 \text{ m/s}$. Zu Beginn der Diastole sinkt die Strömungsgeschwindigkeit in der gesamten Fluidomain resultierend aus dem Druckabfall, siehe Abb. 3b. Die Verringerung des Volumenstromes bewirkt den Klappenschluss. Außerdem bildet sich unmittelbar stromabwärts der Aortenklappe ein Rezirkulationsgebiet, welches das Fluid von der Gefäßmitte zur Aortenwurzelwand ablenkt. Sobald die Aortenklappe in der Diastole wieder vollständig geschlossen ist, bildet sich erneut ein Rezirkulationsgebiet aus, welches einen entgegengesetzten Drehsinn als in der zuvor beschriebenen Phase aufweist, siehe Abb. 3c.

Öffnungs- und Schließkinematik

Zur Überprüfung, inwiefern die zuvor beschriebene Strömungscharakteristik einen Einfluss auf das Deformationsverhalten der Klappentaschen hat, wird folgend eine FEA-Simulation des generierten Aortenklappenmodells mit den Ergebnissen der FSI-Simulation verglichen. Zudem wird das Öffnungs- und Schließverhalten der im Pulsduplikatorsystem untersuchten kommerziellen Transkatheter-Aortenklappenprothese als Referenz für das physiologische Verhalten verwendet, siehe Abb. 4.

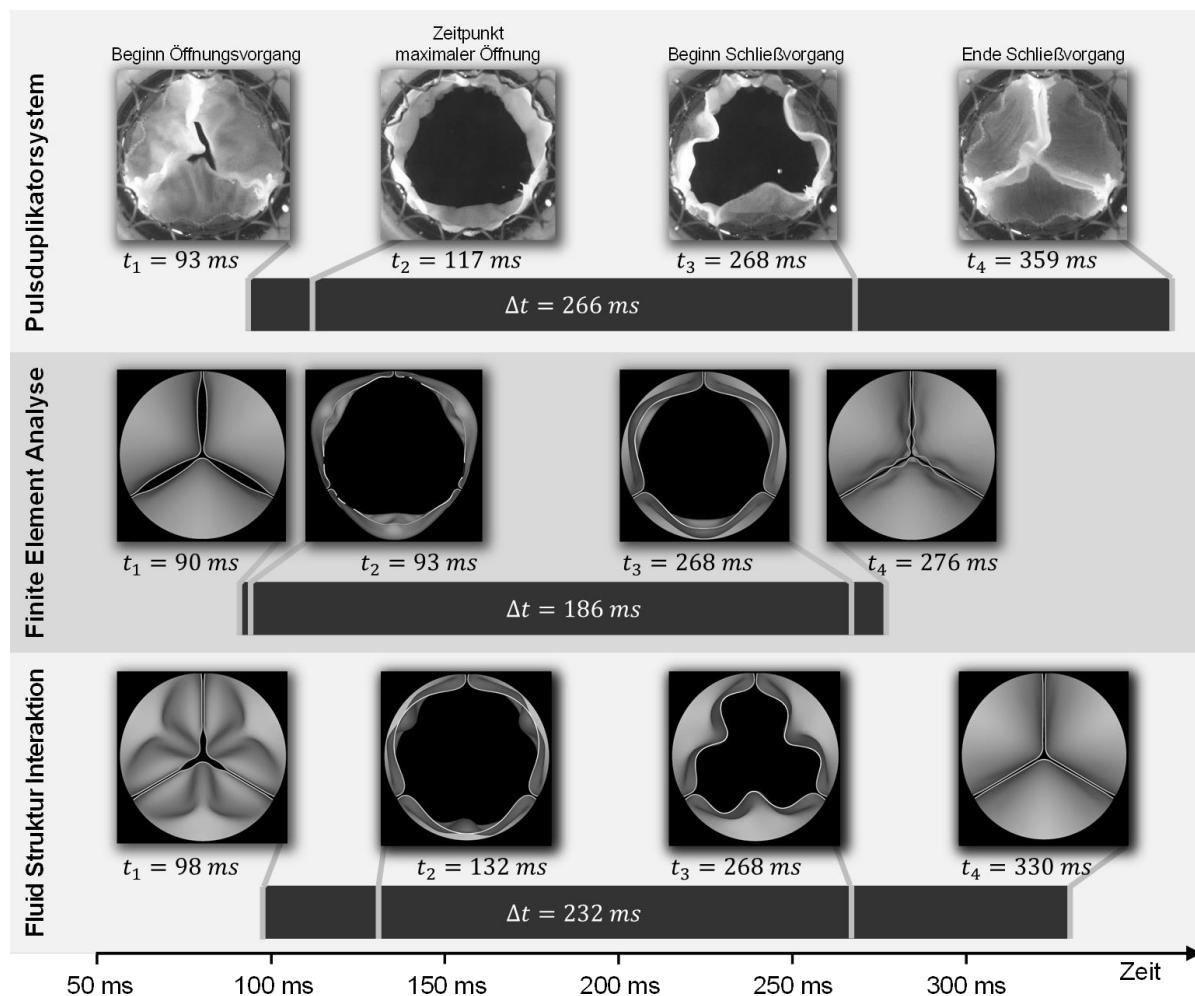


Abb. 4: Vergleich der Öffnungs- und Schließkinematik zwischen Messungen einer kommerziellen Transkatheter-Aortenklappenprothese im Pulsduplikatorsystem, einer FEA-Simulation und einer FSI-Simulation.

Abb. 4 zeigt die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung mittels Pulsduplikatorsystem und die zwei numerisch simulierten Aortenklappenmodelle der FEA- und FSI-Simulation zu vier charakteristischen Zeitpunkten: zu Beginn des Öffnungsvorgangs t_1 , zum Zeitpunkt der maximalen Klappenöffnung t_2 , zu Beginn des Schließvorgangs t_3 sowie zum Ende des Schließvorgangs t_4 . Trotz synchroner Druckrandbedingungen in beiden Simulationen und der *in vitro* Messung treten bei der FEA-Simulation deutliche Unterschiede bzgl. des zeitlichen Verlaufs von Öffnungs- und Schließvorgang auf. Die mittels FEA simulierten Aortenklappe öffnet innerhalb von $t_2 - t_1 = 3$ ms und schließt in $t_4 - t_3 = 8$ ms. Wohingegen beim FSI-Modell der Öffnungsvorgang 34 ms und der Schließvorgang 62 ms andauert. Im Vergleich dazu sind die Zeiträume der *in vitro* Messung 24 ms und 91 ms für das Öffnen bzw. Schließen der Transkatheter-Aortenklappenprothese.

Resultierend aus diesen Unterschieden kommt es vor allem bei der FEA-Simulation zu einem zeitlichen Versatz der Klappenkinematik. Während die Klappentaschen zum Zeitpunkt $t = 276$ ms bei der FEA-Simulation bereits geschlossen sind, verbleiben die Klappentaschen im FSI-Modell weitere 54 ms und bei der *in vitro* Messung 83 ms offen.

Des Weiteren unterscheidet sich die Verformung der Klappentaschen bei der FEA-Simulation von den Berechnungen der FSI-Simulation sowie den *in vitro* Messungen im Pulsduplikatorsystem. Während sich die Klappentaschen der FEA-Simulation an den Seiten des freien Randes zuerst öffnen, tritt die initiale Verformung der Klappentaschen bei der FSI-Simulation wie auch bei der *in vitro* Messung mittig der Klappentaschen auf. Der Schließvorgang des FSI-Modells und der kommerziellen Transkatheter-Aortenklappenprothese weist ebenfalls ein ähnliches Deformationsverhalten auf. Beim Schließen geht die Bewegung wieder initial von einer Faltung mittig der Klappentaschen aus.

Diskussion

Die Untersuchung der Simulationsergebnisse bezüglich des Strömungsverhaltens ergab, dass die durchgeführte FSI-Simulation zur qualitativen Beschreibung der auftretenden Strömungscharakteristik in der Aortenwurzel eingesetzt werden kann. Die Verteilung der Strömungsgeschwindigkeit über den simulierten Zeitraum ähnelt den in bereits veröffentlichten Studien mittels Magnetresonanztomographie-Messung oder Doppler-Echokardiographie-Messungen ermittelten Strömungseigenschaften (Kemp et al. (2013), Kvitting et al. (2004)). Das zu beobachtende Auftreten von Rezirkulationsgebieten wird in Studien von Sturla et al. (2013) beschrieben, worin ebenfalls Aussagen über den Drehsinn getroffen worden sind. Während der späten Systole wird ein Rezirkulationsgebiet beschrieben, welches sich oberhalb der Klappentaschen von der Aortenmitte zur Gefäßwand dreht. Gleiche Strukturen sind auch in Abb. 4b der vorliegenden Simulation zu erkennen. Durch die Querschnittserweiterung der Aortenwurzel nach der Durchströmung der Aortenklappe wird das Fluid in den Sinus Valsalvae abgelenkt und erzeugt zirkulierende Strukturen. Der auftretende Rezirkulationsgebiete mit entgegengesetzten Drehsinn (vgl. Abb. 4c) während der Diastole wird ebenfalls von Sturla et al. (2013) beschrieben.

Zudem lässt sich eine gute Übereinstimmung des Öffnungs- und Schließverhaltens der durchgeführten FSI-Simulationen mit den *in vitro* Messungen erkennen. Das FEA-Klappenmodell weist hingegen deutliche Abweichungen auf. Die Öffnungs- und Schließdauer des FEA-Klappenmodells ist kürzer im Vergleich zur FSI-Simulation und den Messergebnissen im Pulsduplikatorsystem. Der Grund für die starke Abweichung der Klappentaschenkinematik des FEA-Klappenmodells könnte in der Vernachlässigung des umgebenen Fluids liegen. Die Trägheit des Fluids sowie die sich ausbildenden Wirbelstrukturen beeinflussen somit nachweislich die Klappenbewegung. Zusammenfassend kann festgestellt werden,

dass die Verwendung einer gekoppelten numerischen Simulation die Öffnungs- und Schließkinematik grundlegend realitätsnah abbilden kann und im Vergleich zu einer reinen FEA-Simulation zwar eine rechenintensivere Methode ist, die Ergebnisse aber physiologischer sind. Zukünftig ist eine quantitative Validierung der Strömungsgeschwindigkeiten mittels Particle-Image-Velocimetry geplant.

Eine Berücksichtigung der fluiddynamischen Eigenschaften ist somit unerlässlich und sollte zur Entwicklung und Verbesserung von Aortenklappenprothese nicht vernachlässigt werden.

Förderung

Diese Studie wurde im Rahmen des Forschungsprojektes „Card-ii-Omics“ angefertigt und durch Mittel des Europäischen Sozialfonds (ESF) finanziert (ESF/14-BM-A55-004416). Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil des Qualifikationsprogrammes „Förderung von Nachwuchswissenschaftlern in exzellenten Forschungsverbänden - Exzellenzforschungsprogramm des Landes Mecklenburg-Vorpommern“.

Literatur

- Bavo, A., Rocatello, G., Iannaccone, F., Degroote, J., Vierendeels, J., Segers, P., 2016:** “Fluid-structure interaction simulation of prosthetic aortic valves: comparison between immersed boundary and arbitrary Lagrangian-eulerian techniques for the mesh representation”, *PLoS ONE*, 11(4), pp. 1-17
- Cribier, A., 2002:** “Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. First human description”, *Circulation*, 106(24), pp.3006-3008
- Deutsche Herzstiftung e.V., 2017:** "29. Deutscher Herzbericht: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland", pp.1743-1754
- Dasi, L.P., Sucusky, P., de Zelicourt, D., Sundareswaran, K., Jimenez, J., Yoganathan, A.P., 2009:** “Advances in cardiovascular fluid mechanics: bench to bedside”, *Ann N Y Acad Sci*, 1161(1), pp.1–25.
- DeHart, J., Baaijens, F., Peters, G., Schreurs, P., 2003:** „A computational fluid-structure interaction analysis of a fiber-reinforced stentless aortic valve“, *Journal of Biomechanics*, 36(5), pp. 699-712
- Donea, J., Huerta, A., Ponthot, J.-P., 2004:** “Arbitrary Lagrangian-Eulerian methods”, *Encyclopedia of Computational Mechanics* pp. 1-38
- Hsiao, H.-M., Lee, K.-H., Liao, Y.-C., Cheng, Y.-C., 2010:** “Hemodynamic simulation of intra-stent blood flow”, *Procedia Engineering*, 36, pp. 128-136
- Hsu, M.-C., Kamensky, D., Bazilevs, Y., Sacks, M., Hughes, T., 2014:** “Fluid-structure interaction analysis of bioprosthetic heart valves: significance of arterial wall deformation”, *Computational mechanics*, 54(4), pp. 1055-1071
- Kemp, I., Dellimore, K., Rodriguez, R., Scheffer, C., Blaine, D., Weich, H., Doubell, A., 2013:** “Experimental validation of the fluid-structure interaction simulation of a bioprosthetic aortic heart valve” *Australasian physical and engineering sciences in medicine*, 36(3), pp. 363-373
- Kvitting, J.-P., Ebbers, T., Wigström, L., Engvall, J., Olin, C., und Bolger, A., 2004:** “Flow patterns in the aortic root and the aorta studied with time-resolved, 3-dimensional, phase-contrast magnetic resonance imaging: Implications for aortic valve-sparing surgery.” *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 127(6), pp. 1602-1607.
- Luraghi, G., Wu, W., Gaetano, F., Rodriguez Matas, J., Moggridge, G., 2017:** “Evaluation of an aortic valve prosthesis: Fluid-structure interaction or structural simulation?”, *Journal of Biomechanics*, 58, pp. 45-51
- Morganti, S., Conti, M., Aiello, M., Valentini, A., Mazzola, A., Reali, A., Auricchio, F., 2014:** “Simulation of transcatheter aortic valve im-plantation through patient specific finite element analysis: two clinical cases”, *J. Biomechanics*, 47, pp. 2547-2555.
- Pfensig, S., Kaule, S., Sämann, M., Stiehm, M., Grabow, N., Schmitz, K.-P., Siewert, S., 2017:** "Assessment of heart valve performance by finite-element design studies of polymeric leaflet-structures", *Current Directions in Biomedical Engineering*, 3(2), pp. 631-634
- Reul, H., Vahlbruch, A., Giersiepen, M., Schmitz-Rode, T., Hirtz, V., Effert, S., 1990:** “The geometry of the aortic root in health, at valve disease and after valve replacement” *Journal of Biomechanics* 23(2), pp. 181-191
- Sturla, F., Votta, E., Stevanella, M., Conti, C., Redaelli, A., 2013:** “Impact of modeling fluid-structure interaction in the computational analysis of aortic root biomechanics”, *Medical Engineering and Physics*, 35, pp. 1721-1730
- Wang, Q., Kodali, S., Primiano, C., Sun, W., 2015:** “Simulations of transcatheter aortic valve implantation: implications for aortic root rupture”, *Biomech. Model. Mechanobiol*, 14, pp.29-38.