Schlussbericht zu BINGO

Inhaltsverzeichnis

Zusan	nmenfassung	2
1	Projektübersicht	
	1.1 Aufgabenstellung	
	1.2 Umstände der Durchführung	
	1.3 Planung und Ablauf	5
	1.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand	7
	1.4.1 Verwendete Methoden	
	1.4.2 Verwendete Quellen	
	1.5 Wissenschaftliche Kontakte	9
2	Eingehende Darstellung	10
	2.1 Verwendung der Zuwendung und ihre Ergebnisse	10
	2.3 Notwendigkeit der Arbeiten	23
	2.4 Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse	23
	2.5 Bekannt gewordener Fortschritt	26
	2.6 Veröffentlichungen	27
Refere	29	

Zusammenfassung

Das geschwächte Beckentragsystem kann durch Remodelling (Umbau), Lockerung und Denervierungsverletzungen des Becken-Organsystems (Becken-Muskulatur und weiches Bindegewebe) während der Schwangerschaft und vaginalen Geburt die Organpositionen nicht mehr ausreichend halten und scheitert darin, die Muskelkontraktion auf die Organe zu übertragen [86], [87]. Das verursacht Beckenbodendysfunktionen. Becken-Organ-Prolaps, Inkontinenz, sexuelle Funktionsstörung sind einige der Dysfunktionen, die mit dem Alter und den Wechseljahren progressiv zunehmen [88]. Unter diesen ist die Belastungsinkontinenz bei älteren Frauen eine bekannte Situation, bei der ein signifikanter Urinverlust unwillkürlich bei plötzlichem Anstieg des intraabdominalen Drucks auftritt, was zu einer deutlichen Auswirkung auf die Qualität des sozialen Lebens führt. Alleine von Stress-Harninkontinenz wird schätzungsweise 20-40% der Weltbevölkerung betroffen, ein großer Prozentsatz der symptomatischen Frauen wird aus den Vereinigten Staaten von Amerika (+ 41%) und Europa (über 30%) berichtet [89]. Leider ist die Prävalenz der Harninkontinenz schwierig zu bestimmen: Viele Frauen suchen keine medizinische Beratung und Behandlung aus Verlegenheit und Missverständnissen in Bezug auf die Behandlung [90], [91].

Geschätzt werden mehr als 20 Millionen Netzimplantate jedes Jahr weltweit implantiert, um Beckenbodenstörungen zu korrigieren [92]. Die einfache Auswahl einer einzigen synthetischen Netzkonstruktion für jeden Grad und Art der Beckenbodenfunktionsstörungen wird die Risiken für durch Netz induzierte Komplikationen erhöhen. Unerwünschte Ereignisse sind eng mit chronischen Fremdkörperreaktion, mit einer verstärkten Bildung von Narbengewebe um die chirurgische Netze herum verbunden und manifestieren sich als Schmerzen, Mesh-Erosion in benachbarte Strukturen (mit Durchschneiden von Organwänden), Schrumpfung von Netzen, Abstoßung von Netzen und schließlich Rezidiv. Das Lebenszeitrisiko von Frauen, sich einem chirurgischen Eingriff zur symptomatischen Beckenbodenstörungen unterziehen zu müssen, ist sehr hoch und erfordert oft eine zusätzliche Operation [93]. Zahlreiche klinische und rechnerische Anstrengungen wurden unternommen, um diese hohen Komplikationsraten zu bekämpfen und die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Dennoch sind standardisierte Studien unerlässlich, die das komplexe mechanische Verhalten des synthetischen Gewebe und entsprechenden nativen Gewebe beschreiben, um Einflussfaktoren für den Erfolg und Misserfolg der Rekonstruktion der Organpositionen zu bewerten. Messungen und Simulationen helfen, die funktionellen und biologischen Ergebnisse nach Gewebeverstärkung mit Netzen vorherzusagen, und ermöglichen eine weitere Optimierung der Netze, um die spezifischen Indikationen für den Erfolg der chirurgischen Behandlung zu verbessern.

Für Beckenbodenstörungen, die nicht mit nicht-chirurgischen Verfahren behandelt werden können, wurde die minimal-invasive Chirurgie ein häufigeres und das sicherstes Reparaturverfahren. Diese neuen Behandlungen sind wirksamer als ihre traditionellen Pendants mit einer Vielzahl von Vorteilen: kleinerer oder gar kein Bauchschnitt, minimale Narben, weniger Gewebeschäden und kürzere Erholungszeit [94]-[96]. Jedoch wurden zahlreiche Fälle von postoperativen Beschwerden bei Patienten berichtet, die sich einer Wiederherstellungschirurgie unterzogen hatten [97], [98]. Abgesehen von der Fähigkeit des Chirurgen, hängt der Erfolg solcher Behandlungstechniken von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise eine der Art des anatomischen Defekts angemessene Behandlung, Biokompatibilität des Netzmaterials und ausreichende Informationen über das postoperative Verhalten der Netze im Körper.

In BINGO wurden einachsige und zweiachsige (biaxiale) experimentelle Protokolle zur mechanischen Charakterisierung von trockenen Netzen entwickelt [55]. An verschiedenen, von der DynaMesh FEG Textiltechnik mbH gefertigten, Implantaten wurden Tests durchgeführt, wobei die Deformation der Netze mit einem hoch entwickelten digitalen Bildkorrelationsverfahren gemessen wurde [58]. Das nichtlineare Spannungs-Dehnungsverhalten und die Änderung der effektiven Porosität der Implantate wurden gemessen, um die Leistung des implantierten Netzes zu charakterisieren. Verringerte effektive Porosität des Netzes bildet mehr Narbengewebe; mit Schrumpfen der Maschen verringert sich die Flexibilität des Netzes.

Virtuelle (in silico) klinische Studien der chirurgischen Implantate mittels Finite-Elemente-Simulationen können niemals effektiv sein, wenn das Modell nicht nahe an der Realität ist. Daher haben wir erstmals ein 3D-Computermodell des weiblichen Beckenbodens ohne Vereinfachungen, weder bei der Anatomie noch in ihrer Biomechanik, konstruiert [56]. Die wichtigsten Highlights des Modells sind wie folgt:

- Es wurden Anstrengungen unternommen, eine anatomisch stetige Geometrie der weichen Faszien zu verstehen und zu erzeugen, die nur sehr schwer über herkömmliche medizinische Bildgebungsverfahren zu konstruieren ist.
- Die endopelvine Faszie wurde als heterogenes Netzwerk von Kollagen, Elastin, Nerven und nichtvaskulären glatten Muskelfasern mit unterschiedlicher Dichte seiner Bestandteile in kraniokaudaler Richtung betrachtet, wie durch Petros vorgeschlagen. Dies beleuchtet das Konzept der phänomenologischen Unterschiede der Harninkontinenz und Prolaps (von Blase und Harnröhre) als Folge einer lokalisierten Reduktion von Kollagen, anstatt einer kompletten Schwächung der Faszie.
- Das Konzept des pubozervikalen Bandes, das die Blasenhypermobilität einschränkt, wurde ebenfalls integriert.

Verschiedene Berechnungen werden mit einem Berechnungsmodell mit gesundem und beschädigtem Stützgewebe durchgeführt und Vergleiche vorgenommen, um die Pathophysiologie der Erkrankungen des weiblichen Beckenbodens zu verstehen [56]. Das Computermodell kann verschiedene Arten von Störungen bei Frauen mit bestimmten Arten von anatomischen Defekte simulieren, wie Defekt des Harnröhrenschließmuskels, Defekt der mittleren Harnröhren, Prolaps des Scheidengewölbes, Zystozele und Rektozele. So können die Pathophysiologie der weiblichen Beckenbodenstörungen und andere Phänomene, wie vaginale Entbindung, effektiv untersucht werden.

1 Projektübersicht

1.1 Aufgabenstellung

In dem Projekt soll ein innovatives Medizinprodukt in ein Gesamtsystem zur chirurgischen Behandlung von Inkontinenzproblemen integriert und optimiert werden. Nach der Integraltheorie werden Stressinkontinenz, Prolaps und weitere Probleme durch Verlagerung abdominaler Organe, wie der Blase und Darm, infolge einer Erschlaffung des weiblichen Beckenbodens verursacht. Die natürliche Lage kann wieder hergestellt werden, indem die gestörte Beckenbodenfunktion durch Netzimplantate korrigiert wird. Dafür werden neuerdings sogenannte Minischlingen minimalinvasiv eingeführt.

Die Netzimplantate am Markt haben extrem unterschiedliche mechanische Eigenschaften und über ihre idealen Eigenschaften – insbesondere auch der neuartigen Minischlingen - ist bisher wenig bekannt. Daher sollen in einem ersten Schritt Werkzeuge entwickelt werden, mit denen sich optimale Anforderungen aus Simulationen und Messungen gewinnen lassen. Damit werden im zweiten Schritt systematisch Implantate entwickelt, die Patientinnen optimierte Eigenschaften bieten können. Ausgangspunkt ist die Entwicklung von Minischlingen des Projektpartners FEG Textiltechnik, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH, Aachen, zur therapeutischen Gewebeverstärkung des weiblichen Beckenbodens aus Polyvinylidenfluorid (PVDF) als Alternative zu den herkömmlichen Minischlingen aus Polypropylen (PP). Es ist nicht ganz auszuschließen, dass andere Firmen in der Projektlaufzeit beginnen, ebenfalls die Integraltheorie bei der Entwicklung von Minischlingen zu berücksichtigen. Diese Innovationen werden nur effektiv wirksam, wenn Details der Einbringung und Verankerung gegenüber herkömmlichen Systemen geändert werden. Neben den eigentlichen Implantaten gehören zum Gesamtsystem die Applikationswerkzeuge und die Schulungen der Chirurgen (-innen) durch Videos und Workshops.

Ziel des Projektes ist es, die Wirkung der neuen Implantate auch zu optimieren, indem günstige Einbauund Spannungssituationen mit Finite Elemente (FE) Modellierungen des Beckenbodens erarbeitet werden. Gleichzeitig werden mit der FE-Modellen und den Simulationen die Wirkmechanismen der Implantate veranschaulicht.

1.2 Umstände der Durchführung

Das Projekt entstand aus der gemeinsamen experimentellen Forschung der FEG zur Verankerung von Netzimplantaten im weiblichen Beckenboden unter Beteiligung der FH Aachen (Prof. Staat) und der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen (Frau Prof. Kirschner-Herrmanns und Prof. Klinge). Prof. Klinge gehört in Deutschland zu den Pionieren beim Einsatz von Herniennetzen und gilt weltweit als einer der führenden Experten für Netzimplantate im Beckenboden. Nach fachlichen Gesichtspunkten konnten weitere Partner hinzugewonnen werden. 2012 wechselte Frau Prof. Kirschner-Herrmanns an das Universitätsklinikum in Bonn, wodurch Dr. Anding zum Projekt hinzustieß.

An Vorarbeiten lag ein erstes CAD Modell von Plastinaten bei Prof. Sora, Wien, vor. Mit Prof. Tolba und Prof. Klinge waren mechanische Experimente, insbesondere am Darm, durchgeführt worden. Weitere Vorarbeiten lagen zum Beckenboden nicht vor.

Die Partner sind:

Prof. Dr.-Ing. Manfred Staat, <u>http://orcid.org/0000-0003-4363-6570</u> FH Aachen, Campus Jülich, Institut für Bioengineering (IfB), Labor Biomechanik, Heinrich-Mußmann-Str. 1, 52428 Jülich

Dr.-Ing. Boris Obolenski, Dipl.-Ing. Manfred Grewe, Dr.-Ing. Andreas Müllen FEG Textiltechnik, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH Prager Ring 70, 52070 Aachen

Prof. Dr. med. Andreas Prescher Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Anatomie, Wendlingweg 2, 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Uwe Klinge, <u>http://orcid.org/0000-0002-3261-5240</u> Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Chirurgische Klinik, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns, <u>http://orcid.org/0000-0001-6332-916X</u>, Dr. med. Ralf Anding, <u>http://orcid.org/0000-0001-5020-3445</u> Neuro-Urologie /Urologie, Universitätsklinikum der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Prof. Dr. med. René H. Tolba, <u>http://orcid.org/0000-0002-0383-3994</u> Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Versuchstierkunde sowie Zentrallaboratorium für Versuchstiere, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Mircea-Constantin Sora Zentrum für Anatomie und Zellbiologie, Plastination und Topographische Anatomie der Medizinischen Fakultät der Universität Wien Währinger Straße 13, A-1090 Wien, Österreich

Prof. Dr.-Ing. Jörg Schröder, <u>http://orcid.org/0000-0001-7960-9553</u> Institut für Mechanik der Universität Duisburg-Essen Universitätsstraße 15, 45117 Essen

1.3 Planung und Ablauf

Arbeitsprogramm															
				Projel	ktjahr	1		Proje	ktjahr	2		Proj	ektjah	r 3	
AP	Arbeitspakete	Р	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	ΣΡΜ
1	FE-Vernetzung von Anatomiedaten des Beckenbodens	1,7	2,75												2,75
2	Ergänzung innerer Strukturen der Organe …	1,3,4,5, 7		2,75	2,75	2,75									8,25
3	Bestand und Bedarf an Messwerten für weiche Gewebe und Netze	1	1,75												1,75
4	Stoffgesetze und Parameter- identifikation	1,3,4,5, 6		0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75						4,5
5	Vorlaufrechnungen	1		1	1										2
6	FE-Analyse der statischen und dynamischen Anat.	1,2,4,5				1	3,75	2,75							7,5
7	FE-Analyse der funktionellen Anatomie	1,2,4,5						1	3	2					6
8	Quantifizieren der von Netzimplantaten zu leistenden Aufgaben	1,2,4,5							0,75	1,75	1	1			4,5
9	Verbesserung der Modellierung	1,5									0,75	0,75	2		3,5
10	Entwicklung von Muskelmodellen und Parameterident.	1,3,4,5, 6								0,75	0,75	0,75			2,25
11	Optimierung der Netzimplantate	1,2,5									1	1	1,5		3,5
12	Konzept eines Schulungsvideos	1,2,5,7									1	1	1	4,5	7,5
	Σ PM Quartal		4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	54
	Meilensteine					MS1				MS2				MS3	

Tabelle 1: Arbeitsprogramm

٦

Legende:

AP = Arbeitspaket

PM = Personenmonat (nur FH ohne Studierende)

Projektjahr = beginnt mit dem Start des Projekts

Q1 bis Q4 = 1. Projektquartal bis 4. Projektquartal

P = Partner: 1 = FH, 2 = FEG, 3 = Prof. Prescher, 4 = Prof. Klinge, 5 = Prof. Kirschner-Hermanns 6 = Prof. Tolba, 7 = Prof. Sora

Meilensteine

Die Meilensteine sind gleichmäßig auf die Laufzeit verteilt. In der Tabelle 2 sind die drei wesentlichen Meilensteine des Projekts definiert. Aufgrund der räumlichen Nähe aller Projektpartner und der etablierten Kooperation wurden die Ergebnisse auf regelmäßigen Projekttreffen gemeinschaftlich diskutiert und bewertet.

Nr.	Meilenstein	Fälligkeit
MS 1	Nichtlineares FE-Modell des Beckenbodens mit Organen und deren inneren Struktur	Monat 12
MS 2	FE-Analyse der statischen, dynamischen und funktionellen Anatomie; Berücksichtigung aller Nichtlinearitäten; quantitative Identifizierung der von Netzimplantaten zu leistenden Aufgaben	Monat 24
MS 3	Optimierte Netzimplantat und deren Handhabung. Prototyp einer Videosequenz zu Demonstrations- und Schulungszwecken	Monat 36

MS 1: FE-Modell des Beckenbodens mit Organen und deren innerer Struktur.

Das 3D Modell sollte die Strukturen des Modells von Prof. Sora und die für die Blasenfunktion benötigten Ligamente enthalten. Die Finite Elemente Diskretisierung sollte bereits mit einigen Nichtlinearitäten lauffähig sein und plausible Resultate liefern. Wenn das nicht gelingt, werden frühzeitig neue Anatomiedaten in das Projekt eingeführt. Wenn keine Nichtlinearitäten lauffähig sind, sollte das Projekt abgebrochen werden, weil keine belastbaren Ergebnisse zu erwarten wären. Dieser Fall ist extrem unwahrscheinlich. Bei kleineren Modelllücken (z.B. aus Rechenzeitgründen noch keine Kontaktanalyse) kann das Projekt mit angepasster Planung weitergeführt werden.

MS 2: FE-Analyse der statischen, dynamischen und funktionellen Anatomie; quantitative Identifizierung der von Netzimplantaten zu leistenden Aufgaben.

Stoffgesetze für weiche Gewebe müssen implementiert werden, obwohl in *Code_Aster* bereits 95 Stoffgesetze implementiert sind. Dazu haben wir inzwischen aus anderen Projekten Erfahrungen mit der erfolgreichen Implementierung eines nichtlinearen Stoffgesetzes für weiche biologische Gewebe und geometrischer Nichtlinearität in *Code_Aster*. Andererseits haben wir auch Erfahrungen mit Stabilitätsproblemen von solchen Stoffgesetzen gemacht. Es könnte der Fall eintreten, dass die Anwendbarkeit eines Stoffgesetzes dadurch eingeschränkt wird. Solche Probleme lassen sich durch vereinfachte Gesetze aber ausreichend abfangen. Weniger Erfahrungen liegen uns mit Beulproblemen in Zusammenhang mit Holorganen aus weichen Geweben vor. Das Beulproblem muss mit Blick auf Funktionseinschränkung von z.B. Blasenverschluss ausreichend realitätsnah simuliert werden. Hier kann die Beratung durch den Promotionspartner Prof. Schröder hilfreich sein, der Bauingenieur ist. Derartige Einzelprobleme gefährden nicht das ganze Projekt, können aber gewisse Einschränkungen der Aussagen bewirken.

Ein anderer kritischer Punkt könnten sehr lange Rechenzeiten darstellen, denen aber aufgrund der Verwendung einer parallelisierten Version von *Code_Aster* begegnet werden kann. Wenn damit große Probleme auftreten, wird versucht, Rechenkapazitäten an anderen Instituten oder dem Forschungszentrum zu nutzen. Das ist bereits bei früheren Arbeiten erfolgreich geschehen.

MS 3: Optimierte Netzimplantate und deren Handhabung. Prototyp einer Videosequenz zu Demonstrations- und Schulungszwecken.

Am Ende der Laufzeit ist das Projekt als erfolgreich einzustufen, wenn ein innovatives Netzimplantat entwickelt wurde, dessen Wirksamkeit zur Behebung der durch Beckenbodeninsuffizienz ausgelösten Harninkontinenz in einer Simulation nachgewiesen und in einem Video demonstriert wurde.

1.4 Wissenschaftlicher und technischer Stand

Petros und Ulmsten veröffentlichten im Jahr 1990 ihre Integraltheorie zur Erklärung der Harninkontinenz [1]. Danach werden die Organe des Beckenbodens durch ein Aufhängesystem aus Ligamenten gehalten. Als Gegenspieler der Ligamente fungieren die Muskeln, sie spannen die Organe entgegen dem ligamentären Aufhängesystem und verleihen ihnen so Vorspannung und Form. Durch eine kooperative Folge von Kontraktionen und Relaxationen kann die Harnblase aktiv die Zustände kontinent und inkontinent (Harnlassen) annehmen. In diesem fibromuskulären System sind die Ligamente ein wichtiger Bestandteil. Die Integraltheorie identifiziert erschlaffte Ligamente als Ursache für Prolaps, Harninkontinenz und krankhaftes Harnverhalten.

In den nachfolgenden Jahren wurde die Integraltheorie beständig erweitert und verfeinert. Sie stellt heute eine umfassende Beschreibung des Systems Beckenboden als elastomechanische Einheit dar. Aus der Integraltheorie hat Petros Techniken zur chirurgischen Therapie verschiedener Funktionsstörungen abgeleitet. Nach dem galenschen Grundsatz: Wiederherstellen von Form und Struktur führt zur Wiederherstellung der Funktion [3], [4], entwickelte er bandförmige (statt flächiger) Netzschlingen, die sich in Form und Funktion an den Ligamenten orientieren. Damit lassen sich künstliche Neo-Ligamente erstellen, die das Kräftespiel im Aufhängesystem der Beckenbodenorgane unter Wahrung der anatomischen Lagebeziehungen zum Ausgleich bringen. Sie leiten die Kräfte zu den korrekten Einleitungspunkten und behindern nicht die anatomisch Beweglichkeit der Beckenbodenorgane relativ zueinander. 1994 haben Ulmsten und Petros ihre Methode in "Intravaginal slingplasty" [2] erstmalig veröffentlicht. Seitdem hat es auf diesem Gebiet eine stürmische Entwicklung gegeben; Schlingen und Operationsmethoden wurden perfektioniert. Wegen den hohen Heilungsraten, einfacherer Technik, kürzerer Operationsdauer und schnellerer Erholung haben die sogenannten spannungsfreien suburethralen Schlingenverfahren die anderen Techniken stark zurückgedrängt.

Im Rahmen der statischen Anatomie benennt die Integraltheorie die Strukturen im weiblichen Becken und zeigt ihre normale Position auf. Die dynamische Anatomie der Integraltheorie gibt die Richtung an, in die sich diese Strukturen bei Muskelkontraktionen, Bauchdruck oder Schwerkraft bewegen [3], [4], [5], [31]. In der funktionellen Anatomie erklärt die Integraltheorie, was mit den Organen passiert, wenn sie mechanisch bewegt werden (Öffnung oder Verschluss). Es gibt 3 Normalzustände für die Harnröhre: kontinuierlicher Verschluss in Ruhe, aktiver Verschluss bei Belastung (Husten oder Pressen) und Öffnen bei Miktion (Entleerung der Harnblase).

Neben der chirurgischen Methode Belastungsinkontinenz zu beheben, existieren physiotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten, die allerdings in vielen Fällen nicht zielführend sind [30]. Mit urogynekologischen chirurgische Netzimplantaten können jedoch ernste Probleme verbunden sein, die z.B. auf der Seite "Urogynecologic Surgical Mesh Implants" der FDA (U.S. Food & Drug Administration) http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/urogynsurg icalmesh/ mit weiteren Dokumenten gelistet werden. In Vordergrund stehen hier die Frage, welche Netze ursächlich für Revisionsoperationen sind und Haftungsfragen.

Der Begriff des weiblichen Beckenbodens umfasst alle Muskelgruppen, die sich am knöchernen Eingang des Beckens befinden. Diese Muskelgruppen sind multifunktional, indem sie die im Beckenboden befindlichen Organe unterstützen, Blasenkontrolle gewährleisten, dabei helfen das Rückgrat korrekt zu positionieren und beim Geschlechtsakt unterstützen. Aufgrund dreier verschiedener Muskelschichten, ihrer unterschiedlichen Faserorientierungen und der Aufhängungen an diversen Knochen und Ligamenten, ist die Beckenbodenmuskulatur so flexibel und stark, dass sie selbst nach den bei einer Geburt auftretenden Spannungen ihre ursprüngliche Funktionalität wiederherstellen kann.

Die horizontale, quergestreifte innere Muskelschicht hält die Organe des Beckenbodens und öffnet und verschließt sie. Die mittlere Muskelschicht besteht aus dem vertikal verlaufenden, longitudinalen, quergestreiften Analmuskel und ermöglicht das Verschließen des Blasenhalses bzw. die Miktion. Die äußere Muskelschicht schließlich ist quergestreift, verläuft wie die innere Schicht horizontal und fixiert die Bauchorgane distal, sodass sie in ihrer anatomisch korrekten Position verbleiben.

Bereits 1999 wurde am "Virtual Reality Medicine Laboratory (VRMedLab)" der Universität Illinois in Chicago eine VR Simulation des Beckenbodens auf einer ImmersaDesk gezeigt. Sowohl die Beckenboden-Simulation als auch die ImmersaDesk wurden am "Electronic Visualization Laboratory (EVL)" der Universität Illinois entwickelt: <u>http://www.medicanalife.com/video/1a8516ac36589a2/The-Virtual-Pelvic-Floor</u>. Solche VR Anwendungen müssen sehr schnell rechnen, dürfen dafür aber sehr ungenau sein solange das Ergebnis realistisch wirkt. Viele Animationen und Schulungen beruhen auf kommerziellen anatomischen Datensätzen wie Anatomium™ 3D (<u>http://www.anatomium.com/</u>). Sie sind jedoch in den hier benötigten biologischen Strukturen nicht genügend detailliert und zuverlässig. Insgesamt fehlen darin alle Stoffdaten, so dass diese Datensätze nicht direkt zur Finite Elemente Simulation dienen können.

Daher wurde intensiv recherchiert, welche Simulationen am weiblichen Becken durchgeführt wurden und welche für Simulationen geeigneten 3D Datensätze dabei entstanden. Besondere Beachtung gewann ein Datensatz des Beckenbodens aus der Dissertation [15], [29], weil darin auch sehr umfangreich lokale Stoffdaten der Gewebe enthalten sind. Diese Daten wurden z.B. weiter genutzt in [11], [12], [13], [14], [17], [24]. Sehr detaillierte Datensätze finden sich auch in [7], [8], [24], [28], [32], [33]. Die wenigsten Simulationen betreffen die Gewebeverstärkung im Beckenboden, sondern die vorausgehende Grundsatzuntersuchung zur möglichen Gewebeschädigung bei vaginaler Geburt [14], [17], [40]. Zur Integraltheorie wurde eine lokale Simulation nur des Harnleiters vorgestellt [16]. Selbst neueste Simulationen werden heute teilweise nur mit 2D Modellen durchgeführt [41].

Die Netzimplantate am Markt haben extrem unterschiedliche mechanische Eigenschaften und über ihre idealen Eigenschaften ist bisher wenig bekannt [37], [38]. Für herkömmliche Netzimplantate werden weitere klinische Studien eingefordert und speziell die neuartigen Minischlingen können noch nicht beurteilt werden, weil keine Daten vorliegen [39].

Die anatomischen 3D Datensätze können heute automatisch durch Segmentierung von Schichtbildern aus medizinischen CT- oder MRT-Bildern als 3D Objekte rekonstruiert werden. Oft ist ein halbautomatisches Generieren sinnvoll, um anatomisch korrekte Modelle zu erzeugen. Daneben gibt es auch den aufwendigen aber genaueren Weg über Bilder von Dünnschnittplastinaten [20]. Vor- und Nachteile dieser Methode werden in [34]-[36] diskutiert.

1.4.1 Verwendete Methoden

Zur Identifikation der Stoffwerte von nichtlinearelastischem Material müssen biaxiale Zugversuche durchgeführt werden. Dafür muss eine Einspannung gefunden werden, die Querkontraktion ermöglicht. Üblicherweise werden Angelhaken o.ä. in das Gewebe gestochen und die Zugbelastung über einen Seilzugmechanismus aufgebracht. Das ist schwer handhabbar und beschädigt das biologische weiche Gewebe meist bereits vor der Messung. Die Firma CellScale, Kanada, hat eine innovative Lasteinleitung über 5 biegeweiche Arme an jeder der 4 Probenseiten entwickelt und patentiert. Sie ist im dem Produkt BioTester realisiert, <u>http://cellscale.com/products/biotester/</u>.

Wir umgehen das Patent, ursprünglich aus Kostengründen, mit unserer Erfindung BiAX, die in diesem Projekt entwickelt wurde und in Abb. 19 und 21 gezeigt wird. Damit erschließen wir zusätzlich ganz neue Messmethoden für Netzimplantate – eine Innovation dieses Projekts, die zum Patent angemeldet werden soll.

1.4.2 Verwendete Quellen

Die verwendeten Quellen sind die Referenzen [1]-[53] sowie [86]-[100]. Die Quellen [54]-[85] sind aus dem Projekt heraus entstanden.

1.5 Wissenschaftliche Kontakte

Das Projekt mit seinen Vorarbeiten hat dazu geführt, dass sich europäische Forscher zu Gastaufenthalten in der Projektgruppe der FH Aachen meldeten.

Frau Katarzyna Szepietowska, eine Doktorandin aus einer seit 2010 bestehenden Forschergruppe an der TU Danzig, Polen, absolvierte einen 3-monatigen Forschungsaufenthalt im Labor Biomechanik von Prof. Staat. Sie wird mit einem Stipendium der TU Danzig finanziert und forscht über Hernienreparatur mit Netzimplantaten. Zu weiteren Fachgesprächen hat sie auch die FEG und die Radiologie am Uniklinikum der RWTH Aachen besucht und medizinische Bilddaten zur Erzeugung eines FE-Modells erhalten. Durch den Besuch hat sich ein Kontakt zur Radiologie mit neuen Kooperationsmöglichkeiten entwickelt. Daraus ist eine erste gemeinsame Publikation zu Fragen der Porosität von Netzimplantaten zur Reparatur von Hernien entstanden.

Dadurch hat die Projektgruppe wertvolle Erfahrungen im Bereich der Netzorientierung gemacht, die auch bei der Vermeidung von Inkontinenz von Bedeutung ist. Frau Szepietowskas Aufenthalt hat insbesondere die experimentellen Untersuchungen an den verschiedenen Netzen befruchtet. Am Rande verschiedener ECCOMAS Kongresse (2014, 2016) wurde der wissenschaftliche Kontakt intensiviert. Besonderes Interesse besteht an Simulationen und der gemeinsamen Nutzung der biaxialen Messungen an Netzimplantaten insbesondere mit digitaler Bildkorrelation (DIC). Dieser wissenschaftliche Kontakt in Europa birgt Möglichkeiten zu europäischen Kooperationen, Austausch oder Forschungsprojekten. Zunächst war ein konkreter Austausch mit der TU Dantzig auf Lehrebene vereinbart, der aber aus Zeitgründen nicht stattfinden konnte.

Darüber hinaus war in 2015 ein sechsmonatiger Forschungsaufenthalt von Prof. Gerard Fortuny von der Universitat Rovira i Virgili, Spanien, geplant, um Muskelmodelle in *Code_Aster* zu implementieren. Ein ausführliches persönliches Gespräch am Rande der Konferenz BioMedWomen in Porto, Portugal mit Prof. Matilde Pato vom Institute of Superior de Engenharia de Lisboa, eine der Entwicklerinnen einer faserbasierten Polynomfunktion für den Beckenskelettmuskel war für die Implementierung eines Muskelmodells sehr hilfreich.

Während der Konferenz BioMedWomen konten wir Ideen mit Teilnehmern (u.a. Mitarbeitern von Prof. John DeLancy, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, USA) aus verschiedenen Ländern und Forschungsteam zu aktuellen Forschungen und Schwierigkeiten bei der Simulation des Beckenbodenmodells austauschen. Persönliche E-Mails mit Prof. Peter Petros und verschiedenen Forschungsgruppen aus den USA, Portugal und Australien erweiterten unser Verständnis des normalen und abnormen Verhaltens des weiblichen Beckenbodens. Alle Diskussionen waren sehr hilfreich, um unser Rechenmodell zu verbessern und die realistische Simulationen im Vergleich zu Ergebnissen mit den in der Literatur zur Verfügung stehenden Modellen durchzuführen.

2 Eingehende Darstellung

Die wissenschaftlichen Hauptresultate werden in der Dissertation [74] zusammengefasst und umfassend diskutiert. Viele Details finden sich in den aufgelisteten Publikationen [54]-[73], Dissertationen [74]-[77] und studentischen Arbeiten [78]-[85], die in der Projektgruppe entstanden sind.

2.1 Verwendung der Zuwendung und ihre Ergebnisse

Die Zuwendung bestand im Wesentlichen aus Mitteln für Doktoranden und ein System zur optischen Dehnungsmessung, dessen Verwendung in Abschnitt 2.2 dargestellt ist. Der Personaleinsatz wird in Abschnitt 2.3 erläutert.

Die wichtigsten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse

- Ein vollständiges geometrisches Modell des weiblichen Beckenbodens mit Organen des Beckens, Muskeln, Ligamenten und weichem Bindegewebe konnte mit MeshLab (konvertiert die von Prof. Sora rekonstruierte Geometrie in das Format von Salome), Rhinoceros 3D (erzeugt die NURBS Flächen zur Glättung des anatomischen Modells) und Salome (generiert die Finite Element (FE) Vernetzung) entwickelt werden [69], [70].
- Zur leichteren Handhabung und besseren Konvergenz der Finiten Elemente Simulation insbesondere bei Kontaktproblemen werden in Abb. 1 alle geometrischen Strukturen durch NURBS Flächen repräsentiert.



Abb. 1: Sagittal Schnitt der NURBS Flächen im Modell des weiblichen Beckenbodens [56].

- Die mit dem Programm Rhinoceros 3D (Rhino) erzeugten NURBS (Non-Uniform Rational-Splines) sind hinreichend glatte Flächen, die Finite Elemente mit ungünstiger Geometrie (hohes Kantenverhältnis und extrem spitze Ecken) vermeiden. Zudem lässt sich das geglättete Modell leichter für weitere Anwendungen modifizieren.
- Die Geometrie der NURBS basierten Modelle können nun direkt mit leistungsstarker Software zur Erzeugung von 3D Grafik erstellt und verlustfrei in das FEM Programm übernommen werden. Solche Programme sind in der Industrie sehr verbreitet, etwa in CAD Programmen. Dadurch wird nicht nur der Datenaustausch zwischen den Partnern erleichtert, z.B. nutzt FEG auch Rhino 3D, sondern auch die Weiterverarbeitung und Nutzungsmöglichkeiten des Modells, z.B. Erstellung von Präsentationen, 3D-Druck, Animationen.

- Durch diesen Aufwand konnten auch die Inserierungs- und Schnittstellen im Modell deutlich realistischer modelliert werden.
- Die von Peter Petros vorgeschlagene statische, dynamische und funktionelle Anatomie des weiblichen Beckenboden wurde gründlich untersucht und analysiert. Die umfangreiche Literatur zu medizinischen und technischen Hintergründen wurde gründlich durchgesehen. Parallel dazu wurden Chirurgen und Urologen, auch andere als die Projektpartner auf verschiedenen Kontinenten regelmäßig konsultiert, um unser Verständnis zu verbessern. Als Ergebnis wurde das Rechenmodell des weiblichen Beckenbodens häufig modifiziert und verbessert, um ein anatomisch realistisches Modell mit einigen herausragenden Eigenschaften zu erhalten, wie:
 - Einbau der fibroelastischen, endopelvinen Faszie zwischen Schambeinfuge und dem Steißbein / Sakrum-Komplex, siehe Abb. 1. Da die geometrische Rekonstruktion der dünnen Faszien mit konventionellen radiologischen Techniken noch nicht möglich ist, können Aufhängung und Stützung der Beckenorgane nicht vollständig nur mit Ligamenten beschrieben werden. Daher haben wir eine Einheit aus lockerem Netzwerk einer Bindegewebestruktur, die endopelvine Faszie, die in verschiedenen Regionen kondensiert ist und mit den vorher erzeugten Ligamenten (pubourethral, pubovesikal, kardinal, und uterosakral) verbunden ist, generiert [56].
 - Die endopelvine Faszie teilt sich in verschiedene Kompartments, wie Septum uterovaginale, Septum vesikovaginale, Septum urethrovaginale und Mesorektum sowie dem Gewebe hinter dem Rektum im retrorektalen Raum, siehe Abb. 1 [56]. Lokalisierte Schwächung einzelner Teile dieser Verbindungsgeometrie in der Simulation erleichtert die Untersuchung verschiedener Arten von Beckenbodenfunktionsstörungen [99], [100]:
 - Schwäche des oberen Teils der pubozervikalen Faszie zum Levator ani (LA) verursacht eine Zystozele (Vorwölbung der Harnblase in die vordere Vaginalwand).
 - Eine Schwäche des unteren Teils zusammen mit dem pubourethralen Band verursacht Harninkontinenz und eine Urethrozele (kugelförmige Erweiterung eines Teils des Ureters in der Harnblase während oder nach Durchtritt durch die Blasenwand).
 - Schwächen in der rektovaginalen Faszie, LA und perinealen Membran korrespondieren mit einer Rektozele (Aussackung der Mastdarmvorderwand in die Scheide).
 - Schwäche der apikalen Unterstützung verursacht Uterusprolaps.
 - Eine lose oder geschwächte Brücke der endopelvinen Faszie zwischen der Vagina und dem LA verschlimmert alle oben erwähnten Situationen.
 - Erstmals wurden die Gewebebestandteile der pubozervikalen und rektovaginalen Faszie entsprechend der Anteile von Kollagen und Elastin in der Berechnung angenommen; für die distalen 2-3 cm wird angenommen, dass sie kollagenreich sind und für den superioren Teil wird angenommen, dass er reich an Elastin und glatter Muskulatur ist [4]. Die Phänomene der oben genannten Dysfunktionen des Beckenbodens (PFDs, pelvic floor dysfunctions) sind mit der reduzierten Gewebesteifigkeit der Strukturen aufgrund veränderter Elastin- und Kollagengehalte während der Schwangerschaft und im Alter verbunden.
 - Die Vagina wurde mit Rhinoceros 3D geglättet, was dasGleiten (reibungsfreier Kontakt) zwischen den Scheidenwänden deutlich erleichtert. Die Vagina ist gut mit dem Levator ani über die endopelvine Faszie verbunden und wird realistisch am oberen Teil von den apikalen Bändern und unten von der perinealen Membran abgestützt.
 - Die Geometrie des Obturator internus Muskels wurde modifiziert, um eine Sehne zu bilden, die zum Femur hin verläuft. Dies ermöglicht eine größere Ähnlichkeit mit der tatsächlichen Anatomie und vermeidet die für die Simulation eingeführten virtuellen Randbedingungen.
 - Das Beckenbodenmodell wurde um den Uterus und den zervikalen Ring (Gebärmutterhals, Daten von Prof. Sora) ergänzt - in erster Linie, damit die kardinalen und uterosakralen Ligamente realistisch in den zervikalen Ring inserieren, anstatt wie bisher direkt in die Vaginalwand. Auch die fibroelastische endopelvine Faszie auf Höhe des zervikalen Rings ist mit den kardinalen und den uterosakralen Bändern verbunden, die dann seitlich mit dem M.

obturatorius internus und dem Spina ischiadica (Pfannenkamm als Teil des Sitzbeins) verbunden ist.

- Alle Organe von Interesse wurden hohl modelliert, um ihre genaue Nachgiebigkeit, Geometrie \geq und gegebenenfalls die Ausscheidungen in ihnen zu definieren. Das Ignorieren der Hohlheit und die Annahme, dem Organ ähnlichen Materialverhaltens für Urin und Stuhl in Harnröhre und Rektum macht diese Organe steifer, mit der Folge von geringeren Verschiebungen als Reaktion auf den aufgebrachten intraabdominalen Druck (IAD).
- Im Rahmen eines dreimonatigen Forschungsaufenthalts von Katarzyna Szepietowska, einer polnischen Gastwissenschaftlerin aus Danzig, im Labor Biomechanik entstand ein reger Austausch insbesondere mit Bezug auf Netzmaterialien und deren Orientierung. Aus der Diskussion mit Frau Szepietowska entwickelten sich neue Fragestellungen zum mechanischen Verhalten von Netzimplantaten und letztlich zu neuen Messungen und Stoffgesetzen.



im gesunden weiblichen Beckenboden (Drahtmodell) und bei 95% Schwächung des Gewebes (Volumenmodell).

Abb. 2: Simulierte Verschiebungen der Organe Abb. 3: Größte Hauptspannungen im Beckenboden für um 50% geschwächte Ligamente und Faszien. Das Drahtmodell zeigt Schwächung ohne chirurgisches Netzimplantat.



Abb. 4: Organe im weiblichen Beckenboden in unverformter Lage (helles Drahtmodell), bei 95% Schwächung des Gewebes (schwarzes Drahtmodell) und nach Rekonstruktion durch chirurgisches Netzimplantat (Volumenmodell) [60].

Abb. 5: Position der Urethra für zwei unterschiedliche chirurgische Netzimplantate zur Rekonstruktion bei 50% Schwächung. Im Drahtmodell zeigt sich gegenüber dem Volumenmodell eine verbesserte Rekonstruktion der Anatomie durch eine veränderte Positionierung des chirurgischen Netzes [60].

- Erste vergleichende Simulationen zwischen gesundem Beckenboden, einem Beckenboden mit geschwächten Ligamenten ohne und mit chirurgischem Netz zeigen vielversprechende Resultate, sodass das Modell nun zur Optimierung der Netzimplantate eingesetzt werden kann, siehe Abb. 2-5. Die Ergebnisse wurden auf wissenschaftlichen Konferenzen präsentiert, [59], [60].
- Für neue Geometrien der Netzimplantate, wie für die Reparatur von SUI, wurden andere als die vorherigen Modelle (wie zuvor in Abb. 3-5 gezeigt) eingeführt, siehe Abb. 7-8. Vier Positionen entlang der hinteren Harnröhre (proximal, Mitte proximal, Mitte der Harnröhre und Mitte distal) werden für das Schlingen-Implantat berücksichtigt. Weder in Salome noch in Rhino war es unkompliziert, der Ausrichtung zwischen den Beckenorganen zu folgen und innerhalb der Obturator Muskeln und pubozervikalen Faszien die Geometrien zu erzeugen, die in den MRT-Bildern unten gezeigt werden. Zu diesem Zweck wurde zusätzlich die Software CATIA verwendet, was den Aufwand, die Geometrie zu vervollständigen, deutlich reduziert. Die Wirksamkeit aller Implantatorientierungen und Positionen für eine bessere Wiederherstellung der Harnontinenz kann jetzt untersucht werden.



Abb. 6: Posteriore Ansichten einer Transobturator-Schlinge während Anstrengung (links) und Ruhe (rechts), Unitape© (Promedon, Córdoba, Argentinien).



Abb. 7: NURBS-Modell des weiblichen Beckenbodens mit Schlingen-Implantat einschließlich chirurgischer Netze an proximalen und mittleren Positionen des Ureters [80].



Abb. 8: Wie links (unterschiedliche Positionen der Netzimplantate; halb proximal und halb distal) [80].



Abb. 9: Der Sagittal-Schnitt eines 3D-Modells des Beckenbodens mit Resultaten der FE Simulation zeigt: a) vertikale Verschiebung für gesundes Gewebe; b) vertikale Verschiebung für 95% geschwächte Ligamente und Faszien; c) vergrößerter Levatorplattenwinkel (levator plate angulation, LPA) aus der Ruhe (Drahtmodell) zum Valsalva Manöver (Vollkörper) für weibl. SUI ($\Delta_{LPA}=22.5^{\circ}$). Plot über der effektiven Gewebeschwächung von d) vertikale Verschiebung der UVJ für alle Bindegewebe (Faszien und Ligamente); e) nur Ligamente und f) Änderung der Ureterachse durch Gewebeschwächung (Winkel mit vertikaler Achse, wobei Ur > 30° den positiven Q-Tip Test und SUI zeigt) [56].

 Die Ergebnisse mit dem modifizierten Berechnungsmodell des weiblichen Beckenbodens für den IAD während des Valsalva-Manövers werden verglichen zwischen den Fällen gesunder Beckenboden, Beckenboden mit einem geschwächten Stützgewebe und chirurgisch behandelte Situation für die balb-proximale Position der Implantatansatzstelle, siehe Abb. 9-10. Die Ergebnise sind sehr vielversprechend, um die Position des Harnröhren-Harnblasen-Übergangs (UVJ) nach der Implantation anzuheben, siehe Tabelle 3. Jedoch sollten auch noch andere Positionen für eine bessere Optimierung der Operation verglichen werden, um die UVJ zu erhalten.



Abb. 10: a) Sagittalschnitt des Ureters und der Blase zeigt die Bewegung des UVJ; inkontinent (Drahtmodell) und rekonstruiertes Modell (Vollmodell) b) Spannungsverteilung auf dem Netzimplantat nach Rekonstruktion zur Behebung der Harninkontinenz [60].

Tabelle 3: Verhalten der Bewegung des UVJ (Ureter-Harnblasen-Übergang) aufgrund von IAD und Muskelkräften.

	Vertikale UVJ Verschiebung	Winkel des Ureters mit
	(mm)	einer horizontalen Linie
Gesund	4.8	27° < 30°
Geschwächt (80%)	8.5	33° > 30°
Rekonstruktion (halb proximal)	8.02	33°

 Ein Y-förmiges FE-Modell des Netzimplantats wurde basieren auf den MR-Bildern von Dr. Anding konstruiert, um den Gebärmutterhals-Ring nach einer laparoskopischen Hysterektomie zu unterstützen, siehe Abb. 12. Eine Dislokation des zervikalen Rings aufgrund der geschwächten apikalen Unterstützung (65,653 mm vs. 12,08 mm) wird von kardinalen und uterosakralen Bändern effektiv eingeschränkt, nachdem der zervikalen Ring durch das Netzimplantat unterstützt wird [79]. Der Einfluss auf die benachbarten Gewebe und Darm muss immer untersucht werden, weil Schmerzen und Reizungen die gewöhnlichen Fremdkörperreaktion und Beschwerden nach Sakrokolpopexie sind.



Abb. 11: MRT des weiblichen Beckenbodens nach Sakrokolpopexie; Ruhe (links) und Anstrengung (rechts). Quelle: Dr. Ralf Anding, Bonn.



Abb. 12: Finite-Elemente-Modell des Netzimplantat zur Reparatur eines Uterusprolaps nach einer Hysterektomie; Frontalansicht: Implantat (pink), Muskeln (braun), Bänder (gelb) [80].



Abb. 13: FE-Simulation zeigt die Verschiebung des zervikalen Rings aufgrund IAD. Drahtmodell (zervikaler Ring in Ruhe) und Vollmodell (wegen 95% geschwächter Bänder) [Poster, Jabbari et al. 2016].

Abb. 14: Die Stabilisierung des zervikalen Rings nach Sakrokolpopexie Hysterektomie. Das am Sakrum befestigte Ende des Implantats ist stark beansprucht [Poster, Jabbari et al. 2016].

Wichtige Materialparameter für alle Beckenstrukturen wurden aus der Literatur übernommen. Die konstitutiven Gleichungen von Ogden, Yeoh und Mooney-Rivlin wurden für die Charakterisierung des mechanischen Verhaltens der Beckengewebe verwendet. Allerdings sind nicht alle Materialmodelle in der FEM-Software (*Code_Aster*) implementiert. Das Modell von Signorini und ein Mooney-Rivlin Modell höherer Ordnung wird verwendet, um die jeweiligen Spannungs-Dehnungskurven aller Strukturen an Materialkurven aus der Literatur anzupassen, siehe Abb. 16 [56]. Wichtige Parameter wurden für alle Beckenstrukturen aus der Literatur übernommen. Mit den in der Simulationssoftware (*Code_Aster*) verfügbaren Dehnungskurven aller Strukturen durchgeführt. Allerdings sind Abweichungen zwischen den in-vivo und in-vitro biomechanischen

Eigenschaften der Gewebeproben noch zu analysieren, um das genaue Verhalten des weiblichen Beckenbodens zu bestimmen.



Abb. 15: Spannungs-Dehnungs-Kurve der Beckenstrukturen, [42].



Abb. 16: Kurvenanpassung der biomechanischen Eigenschaften von Beckenstrukturen [56].

 Mit Unterstützung einer Bachelorarbeit [82] wurden in einachsigen Zugversuchen die orthotropen Eigenschaften unterschiedlicher chirurgischer Netze untersucht und entsprechende Materialmodelle parametrisiert (s. Abb. 17). Dabei zeigte sich ein Widerspruch zur theoretischen Vorhersage, der in einer anderen Bachelorarbeit [81] weiter aufgeklärt werden konnte.



Abb. 17: Einachsige Zugversuche verschiedener chirurgischer Netzimplantate der FEG: DynaMesh®-PRS (DPRS), DynaMesh®-CICAT (DMC) aus Polyvinylidenfluorid (PVDF), [82].

- Die experimentellen und entsprechenden Simulationsergebnisse legen nahe, dass die Spannungen im umliegenden Gewebe für das Versagen der Netzimplantate verantwortlich sind (weitere Referenzen in [68].
- Des weiteren wurden Simulationsergebnisse veröffentlicht und in Relation zu eigenen experimentellen Resultaten gesetzt, die eine Aussage darüber liefern, wie sich die Haupt- und Schubspannungen im umliegenden Gewebe zweier stark unterschiedlicher Netze verhalten. Daraus wurde das Versagensverhalten des Gewebe-Netz-Verbundmaterials abgeleitet [38].
- Ein anisotropes 3D Materialmodel, das modifizierte Humphrey Model [43], wurde für die Beckenbodenmuskulatur in die FEM-Software *Code_Aster* implementiert. Das Ergebnis wurde auf der

Konferenz BioMedWomen in Porto, Portugal im Jahr 2015 vorgestellt [57], [59]. Die Umsetzung der Kontraktionsreaktion des Muskels ist in der Endphase.



Abb. 18: Finite-Elemente-Simulation des weiblichen Beckenbodens aufgrund IAD. a) Verschiebung des Levator ani; unverformt (Drahtmodell) und verschoben (Vollmodel); Frontalansicht (anterior). b) Spannungsverteilung im LA Muskel; Draufsicht (superior), [59].

Der weibliche Beckenboden wird von einem Gerüst aus bindegewebigen, ligamentären und muskulären Strukturen gebildet, die im Zusammenspiel eine funktionelle Einheit bilden. Schon die Störung einzelner Komponenten kann zu einer Beckenbodeninsuffizienz mit resultierender Stuhlund Harninkontinenz führen. Operative Ansätze bieten nur nach Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Strukturen einen langfristigen Heilungserfolg. Eine umfassende Darstellung des komplexen funktionellen Gefüges im weiblichen Beckenboden bietet die Integraltheorie von Petros. Das Konzept fasst 11 anatomische Strukturen als funktionelle Schlingensysteme auf, die in drei Kompartimente eingeteilt werden. Je nach Symptom wird nach einem festgelegten Algorithmus ein pathologisches Korrelat in einem dieser Kompartimente gesucht, die jeweilige Struktur identifiziert und mit Ankersystemen und Netzimplantaten behandelt [62], [77]. Eine Untersuchung von 40 weiblichen Beckenpräparaten im Alter von 64-92 Jahren zeigte, dass sich 9 der von Petros als funktionell relevant beschriebenen Strukturen makroskopisch nachweisen ließen. Allerdings konnte man nicht in allen Präparaten simultan alle Strukturen darstellen. Der longitudinale Analmuskel und das Ligamentum urethrale externum wurden in keinem der 40 Präparate gefunden. Da die Integraltheorie vielfach die anatomische Grundlage der Beckenbodenchirurgie stellt, erscheint eine weitere Überprüfung an einer noch größeren Anzahl von Präparaten unumgänglich [62], [77].

Vergleich des Stands des Vorhabens mit der ursprünglichen (bzw. mit Zustimmung des Zuwendungsgebers geänderten) Arbeits-, Zeit- und Ausgabenplanung

Der Vergleich wird anhand des im Antrag angegebenen Arbeitsprogramms vorgenommen (siehe Tabelle 1). Ca. 1,5 PM des AP 4 (Parameteridentifikation) wurden in das letzte Projektjahr verlegt, da entsprechende Experimente noch ausstanden. Dafür wurde das AP 9 (Verbesserung der Modellierung) bereits "abgeschlossen" (weitere Verbesserungen sind natürlich grundsätzlich jederzeit möglich). Die AP 6 (FE-Analyse der statischen und dynamischen Anatomie) mit AP 7 (FE-Analyse der funktionellen Anatomie) konnte abgeschlossen werden. Ein Großteil dieses AP wurde entgegen der ursprünglichen Planung im letzten Projektjahr angegangen, dafür wurden viele Arbeiten am AP 11 (Optimierung der Netzimplantate) bereits sehr ausführlich durchgeführt und eine Kompensation erfolgte auch durch die Arbeit am AP 9. Das AP 8 (Quantifizieren der von Netzimplantaten zu leistenden Aufgaben) wurde wie bisher geplant bearbeitet.

Bis auf einige Verschiebungen, die aufgrund von unterschiedlichen Fortschritten in den Projektbereichen eingetreten sind, blieben Zeitplan und Projektziel unverändert. Abschließend kann zu zwei AP zusammengefasst werden:

- AP 4 (Parameteridentifikation): Im Projekt sollte das mechanische Verhalten der weiblichen Beckengewebe und der prothetischen Netzimplantate für die chirurgische Rekonstruktion charakterisiert werden. Ethische Fragen begrenzen oft die experimentellen Proben entweder aus tierischen oder aus menschlichem Gewebe. Außerdem wurde die sehr komplexe BiAX Zugprüfmaschine über die ursprüngliche Planung hinaus entwickelt. Damit mussten zunächst Erfahrungen erarbeitet werden, bevor verderbliches biologisches Gewebe getestet werden konnte. Daher haben wir uns auf mechanische Tests der Netzimplantate konzentriert, was in der bereits beschriebenen Weise hoch innovativ war. Dennoch konnten wir Kurvenanpassungen an auf experimentellen Daten basierenden Spannungs-Dehnungs-Kurven aus der Literatur für fast alle menschlichen Beckengewebe durchführen, siehe Abb. 15 und 16.
- AP 10 (Entwicklung von Muskelmodellen und Parameteridentifikation): Prof. Gerard Fortuny von der Universitat Rovira i Virgili, Spanien hatte geplant die aktive Muskelkontraktion während seines 6-monatigen Besuchs im Rahmen einer kurzfristigen Kooperation zu untersuchen. Aus ungeklärten Umständen hat er seinen Besuch nicht angetreten. Allerdings wurden die passiven und aktiven Teile von uns vollständig umgesetzt. Der aktive Teil bedarf weiterer Verfeinerungen und Überlegungen. Die verbleibende Aufgabe konnte von Dr.-Ing. Durong während eines Post-Doc-Forschung Austauschprogramms von Juli-September 2016 weitergeführt werden.

MS 1: FE-Modell des Beckenbodens mit Organen und deren inneren Struktur.

Die Ziele von MS1 wurden wie oben beschrieben vollständig erreicht. Wie erwartet waren umfangreiche Arbeiten am Modell nötig. Insbesondere musste die Geometrie mehrfach überarbeitet werden, um durch Glättung ein lauffähiges Modell zu gewinnen, das auch Kontakte rechnen kann

MS 2: FE-Analyse der statischen, dynamischen und funktionellen Anatomie; quantitative Identifizierung der von Netzimplantaten zu leistenden Aufgaben.

Die Ziele von MS2 wurden, wie oben beschrieben, weitgehend erreicht. Es blieben aber zum geplanten Zeitpunkt noch wenige offene Restarbeiten, die zum Projektende abgearbeitet wurden. Die in Voruntersuchungen bemerkten Konditionsprobleme der Materialgesetze konnten reduziert werden und führten zu verbesserten Implementationen in *Code_Aster*, [66], [71]. Die Simulationen sind sehr zeitund speicherintensiv. Die im Projekt als Teil des DIC-Systems beschaffte Workstation ist dafür sehr gut geeignet. Hinsichtlich der Simulation von kontakt-, material- oder geometriebedingten Nichtlinearitäten stellt sich *Code_Aster* als geeignet heraus, womit die Wahl zu Projektbeginn gerechtfertigt wird.

Die Kontaktsimulationen funktionieren nach einigen Verbesserungen in der Parametrisierung des Kontaktalgorithmus von *Code_Aster*. Damit können alle für das Projekt wesentlichen Lastfälle berechnet werden. Bindegewebe, wie Faszien, wurden zwischen den Organen eingeführt, um Kontaktsituationen zu umgehen und die Konvergenz der Lösung zu verbessern. Der Selbstkontakt der Innenwände von Hohlorganen lässt sich kaum durch die Einführung einer zusätzlichen Struktur vermeiden. Hier müssen gegebenenfalls Kontaktanalysen erfolgen. Die geometrische Glättung der Vagina ist ziemlich schwierig und die Analyse des Selbstkontakts benötigt viele Iterationen und Rechenzeit.

MS 3: Optimierte Netzimplantate und deren Handhabung. Prototyp einer Videosequenz zu Demonstrations- und Schulungszwecken.

Ein gesetztes Ziel war es, das Verhalten des Netzimplantats vor und nach der Implantation zu charakterisieren. Einachsige und zweiachsige Experimente wurden am SIS Netzimplantat der FEG durchgeführt, das in der Regel für Harninkontinenz verwendet wird. Die effektive Porosität und Volumenänderungen wurden mit innovativen Verfahren (DIC erstmals für Netze, Abb. 19 und 22) gemessen und die Parameter für lineares und nicht-lineares Materialverhalten identifiziert (Abb. 24 und 25); für Herniennetze siehe [55]. Die Stoffwerte für das orthotrope Netz "SIS direkt" werden an zwei unterschiedlichen Positionen in unseren Simulationen angewendet; halb proximal und mittleren Harnröhre. Wie in [63] diskutiert, zeigen sich in der Nähe der Blase platzierte Implantate anfälliger für Fremdkörperreaktion durch Reizungen und Schmerzen als jene, die in der Mitte der Harnröhren

positioniert sind. Vor kurzem wurde Simulationsmodelle der Implantate für alternative OP-Verfahren generiert. Vier verschiedene Positionen zur Implantation an der hinteren Harnröhre wurden angenommen, um die natürliche Position des Ureter-Harnblasen-Übergangs (UVJ) aufrechtzuerhalten. Derzeit ist nur die Mitte der proximalen Position untersucht worden, siehe Abb. 10 und Tab. 1. Andere Positionen werden in nächster Zukunft simuliert, um die Orientierung während der chirurgischen Reparatur zu optimieren in Hinsicht auf postoperative Komplikationen wie Harnröhrenhypermobilität, Rotation der Blase, unvollständige Entleerung, lokale Infektion und überstreckte Harnröhre.

Ein weiteres Ziel des Projekts war es, den Uterusprolaps und seine chirurgische Rekonstruktion zu untersuchen, sowie die Sakrokolpopexie nach einer Hysterektomie. Vorläufige Simulationen werden für gesunde und für Behandlungen zur Stützung des zervikalen Rings, durchgeführt, siehe Abb. 11-15. Allerdings erfordert der Prolaps innerhalb des vaginalen Kanals aufwendige Kontaktanalysen und musste bisher ohne Einbeziehung der Vagina im Modell simuliert werden.

Nach einer gründlichen Überprüfung der statischen, dynamischen und funktionellen Anatomie des weiblichen Beckenbodens anhand der umfangreichen Literatur zu den medizinischen und technischen Hintergründen und nach intensiven Konsultationen von Chirurgen und Urologen wurde ein sehr umfassendes Rechenmodell des weiblichen PF erstellt. Ein anatomisch so realistisches Modell, wie in Abb. 1, ist hervorragend geeignet, alle Fragen rund um die normalen und dysfunktionalen anatomischen Aspekte des weiblichen Beckenbodens zu beantworten.

Viele Aufsätze wurden über verschiedene Simulationen mit einem Beckenmuskel-Modell mit zwei gemeinsamen Einschränkungen veröffentlicht. Zum einen wurde der Muskel als Volumen aus isotropem Material angesehen und zum anderen wurde der Muskel orthotrop aber nur als Fläche im Raum generiert. Wir versuchen, die Lücken zum realistischen dreidimensionalen Volumen mit Faserbestandteilen zu überbrücken.

Das implementierte konstitutive Modell basiert auf dem anisotropen dreidimensionalen modifizierten Humphrey Modell, bestehend aus dem Beitrag aus der Grundsubstanz und den Muskelfasern. Die Deformationsenergie in den Fasern wird in aktive und passive Komponenten getrennt. Erstere ist von der neuronalen Stimulation abhängig. Ohne jede neuronale Stimulation, wurde die passive Reaktion des Beckenmuskels aufgrund IAD bereits untersucht und publiziert, [57], [59].

Erste Videos wurden produziert zu:

- 1) Herniennetze in vivo [82]
- 2) Zweiachsigen Experimenten mit der BiAX
- 3) Demonstration des Modells
- 4) Inkontinenz
- 5) Sakrokolpopexie

2.2 Wichtige Positionen

Im Projekt wurde ein System zur optischen Dehnungsmessung mittels digitaler Bildkorrelation (der Fa. Limess/Dantec, Krefeld) beschafft. Die Messungen mit der digitalen Bildkorrelation (DIC) wurden intensiver genutzt, als geplant, weil die erstmaligen Messungen an Netzimplantaten erfolgreicher abliefen, als erwartet werden konnte. Anfangs war nicht klar, dass die DIC-Messungen trotz der Poren in den Netzen so gut möglich sind. Die in Abb. 22-23 diskutierten Netze wurden von der FEG zu Testzwecken hergestellt, um ihre Sichtbarkeit in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu untersuchen. Die Bezeichnungen TPU und PVDF sind keine Bezeichnungen der FEG, sondern wurden in [58] eingeführt, um die beiden Netze zu identifizieren. Sie unterscheiden sich in der Struktur und geringfügig im Material.

 Parallel zum Projekt wurde eine biaxiale Prüfmaschine "BiAX" entwickelt und mit eigenen Mitteln des Zuwendungsempfängers gebaut, Abb. 19, [83]-[85]. Die Funktion der 5 Zugarme an jeder Probenseite ist eine neue Erfindung. Die Verbindung mit der Gewebeprobe durch Nadeln wurde gemeinsam mit der FEG weiterentwickelt. Die biaxiale Prüfmaschine konnte mit der (DIC) entscheidend verbessert werden. Sie wurde bereits getestet und ist einsatzbereit, auch in Verbindung mit der optischen Dehnungsmessung mit DIC (s. Abb. 21-22). Der Zugversuch in Abb. 20 wurde äquibiaxial, dehnungskontrolliert mit 1mm/min gefahren. • Im Rahmen einer Bachelorarbeit wurde eine auf MRT-Scans basierende Methode zur Visualisierung von implantierten Netzen entwickelt, die zur Hernienreparatur eingesetzt werden, [82].



Abb. 19: Biaxiale Zugprüfung mit weichen Materialien in der neu entwickelten Maschine BiAX, mit der Innovation: Durch Heben und Senken des unteren Tisches wird die Probe gleichzeitig in die 20 Nadeln der Zugarme gedrückt. Oberhalb befindet sich eine Videokamera für die Dehnungsmessung mittels digitaler Bildkorrelation (Foto Dimensionen, Magazin der FH Aachen University of Applied Sciences, 02-2014, S. 41. <u>http://www.fh-</u>

aachen.de/fileadmin/org/org_poem/p ublikationen/dateien/DIM_02-2014-NETZ.pdf).





Abb. 20: Äquibiaxiale Streckung zeigt die Orthotropie von Schweinedickdarm. Die Umfangsrichtung (grün) ist weniger steif als die Längsrichtung (blau), was gut zu der Funktion des Dickdarms als Speicherorgan passt.

Abb. 21: Biaxialer Zugversuch mit optischer Dehnungsmessung mit digitaler Bildkorrelation (DIC) an Darmgewebe.



Abb. 22: Optische Verformungsmessungen mit digitaler Bildkorrelation (DIC) an Netzimplantaten im einachsigen Zugversuch, [58].



 Je größer die effektive Porosität ist, desto weniger Narbengewebe kann durch das Implantat entstehen. Durch optische Dehnungsmessungen mit digitaler Bildkorrelation (DIC) konnte die effektive Porosität erstmals kontinuierlich über die Streckung *λ*,

$$\lambda = \frac{\text{getreckte Länge}}{\text{Ausgangslänge}}$$

gemessen und dargestellt werden (gestreckt $\lambda > 1$, ungestreckt $\lambda = 1$, verkürzt $0 < \lambda < 1$). Die ursprüngliche Definition der effektiven Porengröße nach Prof. Klinge ist dazu allerdings zu unhandlich [44]. Daher wurden verschiedene Ersatzdefinitionen gewählt, von denen die Fläche des Inkreises der Maschen konservativ ist (untere Schranke, d.h. zu kleine Porosität). Realistischer ist die Fläche der Ellipse, in die sich der Inkreis bei Belastung streckt. Eine weiter verbesserte Definition befindet sich in der Erprobung. Wichtig ist, dass Maschen als geschlossen angesehen werden, wenn der Durchmesser des Inkreises einen kritischen Wert unterschreitet. Das sieht man an den Sprüngen, die hier zweimal auftreten, weil das Netz Maschen unterschiedlicher Größe aufweist; Abb. 23. Diese Sprünge zeigen, dass die bisherige punktweise Messung zu Unsicherheiten führt [45]. Durch die Sprünge geht die Porosität bei großer Streckung schließlich auf null, Abb. 23. Das kann bei anderen Netzen anders sein [61]. Bedeutsam ist, dass sich die effektive Porosität mit der neuen Methode erstmals ohne Messung für beliebige, auch zweiachsige, Streckung berechnen lässt. Herniennetze werden in der Regel zweiachsig durch Zug gestreckt, so dass $\lambda_1 > 1$

und $\lambda_{\rm 2}\,{<}\,1$. Dadurch kann sich die Porosität verringern und Probleme mit Fremdkörperreaktionen

können verstärkt auftreten. Eine erste Publikation zur Porosität ist [58]. Die Berechnung der effektiven Porosität wird mit [55] eingereicht.

Ebenfalls durch Einsatz der optischen Dehnungsmessung (DIC) konnten realistische Stoffgesetze für Netzimplantate gefunden werden. Frühere Versuche scheiterten meist daran, dass sich die Netze in einer Richtung nahezu linear verhielten und quer dazu stark nichtlinear. Inzwischen gelangen mit einem neuen polykonvexen Gesetz von Itskov sehr gute Approximationen. Nach weiterer Erprobung auch an anderen Netzimplantaten, wurde hierzu eine Publikation eingereicht [55]. Offen ist nur, ob sich das Gesetz allgemein für viele verschieden Netze und Belastungen ähnlich gut bewährt. Dazu wurde auch ein Belastungsrahmen für einen Schubversuch gebaut [81].



Herniennetz (Prototyp der FEG) in Zugrichtung und rot/blau in Querrichtung), und rot/blau in Querrichtung), [55]. [55].

Abb. 24: Einachsiger Zugversuch an TPU Abb. 25: Einachsiger Zugversuch an SIS und Beckenbodennetz (FEG) und Anpassung des Anpassung des Itskov Materials (schwarz/grün Itskov Materials (schwarz/grün in Zugrichtung

Die untersuchten Netze TPU und PVDF sind NICHT für den Einsatz am Patienten ausgelegt, sondern wurden nur für Testzwecke von der FEG hergestellt.

2.3 Notwendigkeit der Arbeiten

Der Doktroand Aroj Bhattarai war im Projekt voll finanziert und hat nur für dieses Projekt gearbeitet. Er wurde anfangs sehr intensiv von Ralf Frotscher unterstützt. Herr Frotscher konnte den Projektstart beschleunigen, weil er an den Vorarbeiten beteiligt war und daher viel Erfahrung mit der eingesetzten Software hatte. Weiterhin unterstützte er die Kommunikation mit den Projektpartnern, mit denen er schon zusammengearbeitet hatte. Nachdem Herr Frotscher ausschließlich in einem anderen Projekt zur Stammzellforschung arbeitete und sich die Kontaktanalysen schwieriger als erwartet darstellten, konnte Dr.-Ing. Durong kurzfristig unterstützend mitarbeiten. Zeitweise haben alle drei Mitarbeiter an der Glättung der FE-Modelle gearbeitet, um die Kontaktanalyse zu ermöglichen.

Herr Bhattarai hat Frau Jabbari betreut. Er wurde nach dem Projekt aus Mitteln der FH Aachen weiter gefördert, um Zeitschriftenpublikationen vorzubereiten und seine Promotion abschließen zu können.

Die Betreuung der drei Studierenden bei der Entwicklung der BiAX wurde ohne Förderung durch Herrn Andreas Horbach, Mitarbeiter des Zuwendungsempfängers, geleistet.

2.4 Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Wirtschaftliche Verwertungsmöglichkeiten der Projektergebnisse:

Nach erfolgreicher Erstellung des Modells kann dieses als Grundlage für die Beantragung weiterer Drittmittelprojekte dienen. In Folgeprojekten innerhalb der nächsten Jahre könnten Netzimplantate weiter optimiert und untersucht werden. Darüber hinaus kann das Modell in angepasster und erweiterter

Form auch für weitere rechnergestützte Untersuchungen dienen, wie die Simulation von Hernienreparatur, Prolaps, vaginale Geburt oder Inkontinenz. Als Grundlage für weitere Projektanträge im Bereich der rechnergestützten Untersuchungen im weiblichen Beckenboden bietet dieses Modell eine gute Basis.

Die FEG wird mit den Aussagen arbeiten, die zu Projektende zu den Implantaten getroffen wurden, um ihr eigenes Produkt zu verbessern. Optimierte Netzimplantate, zugrunde liegende Simulationen und vergleichende Publikationen stärken die Marktposition der FEG. Darüber hinaus besitzt die FEG ein starkes Interesse, die Simulationen in Videoanimationen zu nutzen. Diese Animationen sollen ein Bestandteil von wissenschaftlichen Vorträgen, Marketingveranstaltungen und Produktschulungen werden. Dadurch erhofft sich die FEG eine beschleunigte Produktentwicklung und eine Festigung ihrer Markposition.

Dieselben chirurgische Netze und Anker werden zum Teil für sehr unterschiedliche Zwecke von den Medizinern verwendet. Genauere Untersuchungen bezüglich der Effektivität und des Risikos der Netze fehlen, wobei festzuhalten ist, dass Beckenbodennetze wegen schwerwiegender Komplikationen das wirtschaftlich und medizinisch kritischste Einsatzgebiet darstellen.

Im Nachhinein muss festgestellt werden, dass Beckenbodennetze eingesetzt wurden, weil sich Netzimplantate für Hernienreparaturen sehr gut bewährt hatten und für diesen Einsatz genehmigt waren. Der Einsatz im weiblichen Beckenboden war jedoch nicht ausreichend durch Studien vorbereitet. Es traten Komplikationen auf, die in den USA zu Prozessen führten, bei denen ein Projektpartner als Gutachter fungierte. Beklagte marktführende Anbieter haben hohe Strafen zahlen müssen und sich völlig aus dem Bereich Beckenboden zurückgezogen. Andere Anbieter sind ohne eigene Forschung in diese Lücke gestoßen. Das Projekt hat das Potential, Marktteilnehmer vor großem wirtschaftlichen Risiken und Patienten vor ernsten gesundheitlichen Schäden zu schützen.

Die innovativen biaxialen Messungen an Netzimplantaten, die neuen Stoffgesetze und der erstmalige Einsatz der DIC bei Netzimplantaten lassen sich sehr gut auf Herniennetze übertragen. Das ist auch für Medizinprodukteentwickler von größtem Interesse, die sich auf dieses originäre Einsatzgebiet von Netzimplantaten konzentrieren, weil der weibliche Beckenboden schwerer kalkulierbare Risiken birgt.

Schulungsvideos können mögliche chirurgische Praktiken vor Augen führen, die einen Vorteil gegenüber den herkömmlichen Praktiken liefern. Eine angemessene Darstellung der Vor- und Nachteile gewisser Implantate kann das Verständnis der Mediziner für die mechanische Einbausituation der Implantate verbessern und somit bei der Vermeidung von Gesundheitsrisiken unterstützen.

Die Erfindung einer neuen Probenhalterung in der biaxialen Zugprüfmaschine BiAX soll zum Patent angemeldet werden. Sie könnte für Hersteller von Prüfmaschinen interessant sein, um ein Patent der Firma CellScale, Kanada, zu umgehen. Die Gruppe an der FH Aachen konnte mit der BiAX neue Industriekooperationen mit weiteren Herstellern von Netzimplantaten knüpfen und wird die neue Messmethodik weiter sehr intensiv einsetzen. Der weltweit führende Anbieter von Prüfmaschinen Zwick/Roell, Ulm <u>https://www.zwick.de/</u>, hat Interesse an der innovativen Probenhalterung und dem konstruktiven Aufbau der BiAX.

Wissenschaftlich/technische Verwertungsmöglichkeiten der Projektergebnisse:

Das entwickelte Finite Elemente Modell ist zu Projektende eines der umfangreichsten, größten und detailliertesten Modelle in seinem Bereich. Je nach den aktuellen Entwicklungen andernorts kann dieses Modell ein Alleinstellungsmerkmal werden. Herr Bhattarai forscht zurzeit noch an der FH Aachen über den Beckenboden. Weitere Publikationen sind in Vorbereitung. Wissenschaftliche Kontakte sind entstanden, das Thema ist aktuell, wie [53] zeigt, so dass Anschlussarbeiten vorbereitet werden können.

Die bereits publizierten oder eingereichten Veröffentlichungen stärken das Profil der Hochschule. Im Rahmen dieses Projektes Modell wurden in acht studentische (Abschluss-)arbeiten zahlreiche Untersuchungen vorgenommen, die den Studierenden reale Problemlösungen nahe bringen.

Die teilweise erstmals eingesetzten innovativen Methoden wie die neue biaxiale Prüfmaschine BiAX und die optische Verformungsmessung mit DIC an Netzimplantaten und deren Resultate haben auch auf ganz anderen Forschungsgebieten Kooperationen ermöglicht, die zu neuen Anwendungen und neuen Projekten führen.

Das entwickelte Finite Elemente Modell wird zu Projektende eines der umfangreichsten, größten und detailliertesten Modelle in seinem Bereich sein. Dadurch werden die Sichtbarkeit der Forschergruppe und die Aussicht auf fruchtbare Kooperationen deutlich erhöht. In weiteren gemeinsamen Projekten wird das Modell eine starke Unterstützung sein.

Die Projektergebnisse finden in erster Linie im Gesundheitswesen Anwendung und helfen dabei, chirurgische Praktiken zu verbessern. Die Entscheidung darüber, welches Netz zur Vermeidung von Inkontinenz eingesetzt werden muss, ist von essentieller Bedeutung für die Gesundheit und die Lebensqualität der Patientin.

Die Erfahrungen mit Muskeln und ihrer Modellierung fließen in andere Projekte des IfB ein. Prof. Staat und Frau Prof. Artmann haben 2013 und 2015 zwei gemeinsame Projekte zu Herzmuskelzellen abgeschlossen. Seit 2016 setzt Prof. Staat diese Arbeiten mit einer 4-jährigen Promotionsförderung durch die FH Aachen fort (Doktorand Alexander Jung, Universität Duisburg Essen). Frau Prof. Artmann hat in 2016 mit einer Promotionsförderung durch die FH Aachen Forschungen zu glatten Muskelzellen begonnen (Doktorand Robin Bayer, Universität zu Köln). Weitere Projekte befinden sich in der Planung, um bei geeigneten Ausschreibungen Projektförderungen zu beantragen.

Dr. Dương und Prof. Staat wurden in 2016 vom DAAD bei einen bilateralen Austausch Hanoi/Jülich zu Forschungen zu Muskelmodellen gefördert.

Die Projektpartner haben Interesse, die erzielten Arbeitsgrundlagen und Ergebnisse auch nach dem Ende des Projektes weiter zu nutzen. Von besonderem Interesse sind auch Versuchsreihen zur Charakterisierung des mechanischen Verhaltens organischer und künstlicher Materialien mit der entwickelten biaxialen Prüfmaschine und die theoretische Bearbeitung neuer Fragestellungen mittels des Simulationsmodells. Netzimplantate im Beckenboden bergen gesundheitliche und für die Medizinproduktehersteller große finanzielle Risiken. Dadurch, dass sich größere Mitbewerber aus dem Markt Beckenboden zurückgezogen haben, werden für andere Hersteller bessere Chancen gesehen, wenn sie die Risiken durch Forschung begrenzen können.

Die innovativen Messungen zum Stoffgesetz und zur Porosität von Netzimplantaten weichen stark von den bisherigen Konzepten der Projektpartner ab, die daher ungewöhnlich reserviert reagieren. Aus Sicht des Labor Biomechanik ist dies unwesentlich und hoffentlich vorübergehend, weil andere Kontakte mit vergleichbarem Hintergrund (sowohl Universitäten als auch Medizinproduktehersteller) großes Interesse an den neuen Methoden zeigen.

Mit der DIC konnten im Rahmen von Bachelorarbeiten vielversprechende Kooperationen mit Ärzten in der Unfallchirurgie an der Universität zu Köln und in der Schweiz begonnen werden, die von beiden Seiten inzwischen längerfristig geplant werden. Mit dem Kölner Partner wird sogar ein gemeinsames Promotionsvorhaben vorbereitet. Damit ist der Sprung auf neue Arbeitsbereiche gelungen.

Mit der entwickelten biaxialen Zugprüfmaschine können die mechanischen Kenngrößen flächenhafter organischer Materialien sehr viel realistischer bestimmt werden als mit uniaxialen Zugprüfmaschinen. Biaxiale Zugprüfmaschinen werden in der Industrie nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Und auch in

Forschungseinrichtungen sind sie sehr wenig verbreitet. Zusätzlich sind die Versuche auf biaxialen Zugprüfmaschinen deutlich aufwendiger als auf entsprechenden uniaxialen Zugprüfmaschinen.

Das Labor Biomechanik bietet auf Grund der vorhanden Anlagentechnik und dem qualifizierten Personal eine der wenigen Anlaufstellen für die Durchführung von biaxialen Zugprüfungen. Dadurch werden neue Kooperationen mit Medizinproduktehersteller und Forschungseinrichtungen entstehen. Zu Herstellern von Netzimplantaten in Deutschland, Europa und den USA bestehen Kontakte oder wurden Kontakte neu aufgebaut. Einige Hersteller zeigen großes Interesse an biaxialen Messungen; andere nutzen bereits selbst DIC. Eine erste Kooperation wird vorbereitet.

Mit der DIC konnten im Rahmen von Bachelorarbeiten längerfristig angelegte Kooperationen mit Ärzten in der Unfallchirurgie an der Universität zu Köln und in der Schweiz begonnen werden. Damit ist der Sprung auf neue Arbeitsbereiche gelungen. Die FH Aachen, das IfB und das Labor Biomechanik haben einen entschiedenen Gewinn an Sichtbarkeit erzielt.

Viele Forscherinnen und Forscher auf der ganzen Welt arbeiten an der Verbesserung der Simulationstechnik biologischer Vorgänge, insbesondere auch der Simulation elastomechanischer Vorgänge im menschlichen Becken. Dabei zeigt sich immer, dass die erzeugten Ergebnisse nur sehr schwer miteinander vergleichbar sind. Ein Grund liegt in der Verwendung uneinheitlicher geometrischer Modelle.

Im Sinne einer objektiven Bewertung von Forschungsergebnissen zur Steuerung von Fördervorhaben hat die Gesellschaft sicher ein berechtigtes Interesse an einem einheitlichen Simulationsmodell. Das erarbeitete Modell ist in besonderer Weise geeignet, als Grundlage für ein solches vereinheitlichtes Modell zu dienen.

2.5 Bekannt gewordener Fortschritt

Im Literaturstudium und auch im persönlichen Gespräch mit anderen Forschern auf dem weltgrößten Kongress im Bereich Computational Mechanics in Barcelona (11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI) zugleich 5th European Conference on Computational Mechanics (ECCM V)) wurden Forschergruppen ausfindig gemacht, die ebenfalls 3D Modelle des Beckenbodens rekonstruieren und für unterschiedliche Zwecke einsetzen, sowie Netzimplantate untersuchen. Während der Konferenz BioMedWomen in Porto, Portugal, hatten wir eine Chance, Ideen mit Teilnehmern (u.a. Mitarbeitern von Prof. John DeLancy, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, USA) aus verschiedenen Ländern und Forschungsteam auszutauschen zu aktuellen Forschungen und Schwierigkeiten bei der Simulation des Beckenbodenmodells.

Während der Projektlaufzeit hat die Europäische Kommission, DG Health and Food Safety, einen "Call for expression of interest for experts in the area of safety of surgical meshes used in urogynecological surgery" veröffentlicht.

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/calls_experts/scenihr_exp_08_en.htm Die Projektpartner Prof. Klinge, Frau Prof. Kirschner-Hermanns und die FEG haben sich an den öffentlichen Konsultationen beteiligt. Die Einzelbeiträge und den Bericht findet man als "Final opinion on the safety of surgical meshes used in urogynecological surgery".

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenihr_consultations/ n 27 en.htm Wie auch in den Unterlagen der FDA stehen hier die problematischen Eigenschaften von Netzimplantaten im Vordergrund.

Die wesentlichen Arbeiten anderer Gruppen, die in diesem Projekt berücksichtigt wurden, sind:

- Biaxiale mechanische Charakterisierung von Netzimplantaten (ETH Zürich)
- Studien zur Netzorientierung (TU Danzig)

- Multiskalenstudien von Implantaten zum Studium der Fremdkörperreaktion des Gewebes (Universität Pittsburgh)
- Prolapsuntersuchung und -simulationen (Universität Nord de France Lille)
- Optimierung der operativen Positionen der Netzimplantate für die Rekonstruktion der Belastungs-Inkontinenz (University of Houston)
- Simulation der Schwächung der Beckenbänder bei der Berechnung der Position der Ureter-Harnblasen-Verbindung (Universität Porto)
- Verhalten der weiblichen Beckenbodenmuskulatur (University of Auckland und ICIST-Departamento de Engenharia Civil, Instituto Superior Technico, Lisboa)

Hier folgen einige inhaltliche Hinweise zu wichtigen Publikationen, die während des Projekts erschienenen sind und berücksichtigt wurden.

1) Die Schwäche der tragenden Bänder, Faszien und Muskeln wurden durch sequentielle Reduktion der Steifigkeit simuliert, um die Funktionsstörungen des Beckenbodens zu beobachten. Allerdings sind die Computermodelle auf vereinfachte Anatomie beschränkt und berücksichtige somit nicht das komplette Support-System [46], [47].

2) Am vaginalen Gewebe wurden histologische Beurteilungen und einachsige Zugversuche durchgeführt, um eine einparametrisches mathematische Modell zu entwickeln, das das mechanische Verhalten von vaginalen Gewebe mit seinem elastischen Fasergehalt korreliert [48].

3) Einachsige und zweiachsige Protokolle wurden entwickelt, um die globale und lokale Reaktion der prothetischen Maschen vor der Implantation zu bewerten und ihre mechanischen Biokompatibilität zu analysieren. Das Verhalten der Netze korreliert mit klinischen Beobachtungen und hilft die damit verbundenen Komplikationen, wie Faltenbildung, Dislokation oder Erosion zu verstehen [49].

4) Das dynamische Verhalten der "Single-Incision-Schlinge" (SIS) bei der Korrektur der urethralen Hypermobilität wird in dynamischen biomechanischen Analysen untersucht, um das Verständnis der verschiedenen chirurgischen Risikofaktoren zu erhöhen, was in der klinischen Praxis nur schwer möglich ist [50].

5) Ein faserverstärktes Rechenmodell wird implementiert, um das Verhalten der Beckenmuskulatur während der vaginalen Entbindung und beim Sport zu untersuchen [51], [52].

2.6 Veröffentlichungen

Wissenschaftliche Arbeiten

Aus dem Projekt heraus oder mit direktem Projektbezug wurden 20 wissenschaftliche Arbeiten publiziert oder eingereicht [54]-[73]. Weitere Publikationen in referierten Zeitschriften sind in Vorbereitung insbesondere im Zusammenhang mit den Arbeiten, an denen Frau Jabbari mitgearbeitet hat.

Dissertationen/Abschlussarbeiten

Aus dem Projekt heraus oder mit direktem Projektbezug wurden drei Dissertationen abgeschlossen, eine vierte wird 20117 vorgelegt. Herr Frotscher hat seine Dissertation am 19.02.2016 an der Universität Duisburg-Essen bei Prof. Schröder verteidigt [75]. Herr Durong hat seine Dissertation am 16.12.2014 an der RWTH Aachen verteidigt [76]. Bei den Kooperationpartnern Prof. Prescher und Prof. Klinge hat Herr Bock seine Dissertation am 23.05.2014 an der RWTH Aachen verteidigt [77]. Herr Bhattarai wird 2017 über dieses Projekt an der Universität Duisburg-Essen bei Prof. Schröder promovieren [74].

Im Berichtszeitraum wurden im Rahmen des Projekts Bachelor- und Masterarbeiten sowie studentische Projekte zu Netzimplantaten bzw. zur Entwicklung der biaxialen Prüfmaschine bearbeitet [78]-[85].

Vorträge

Aus dem Projekt heraus wurden Fachvorträge, meist auf internationalen Konferenzen gehalten:

- 1. M. Staat: Simulations of the autonomously beating heart, the female pelvic floor, and the conditions of hypertension. 18th October 2016, Vietnamese German Centre (VDZ) HUST, Hanoi, Vietnam.
- M. Staat, Minh Tuấn Dương: Smoothed finite element methods for nonlinear solid mechanics problems: 2D and 3D case studies. National Conference on Mechanical & Transportation Engineering, 13th October 2016, HUST, Hanoi, Vietnam.
- A. Bhattarai, M. Staat: Female pelvic floor dysfunction: progressive weakening of the support system. 1st YRA MedTech Symposium, Young Researchers Academy - MedTech in NRW, University of Duisburg-Essen, April 8, Duisburg, Germany, 2016.
- 4. A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: *Biomechanical study of the female pelvic floor dysfunction using the finite element method.* YIC GACM 2015, 3rd ECCOMAS Young Investigators Conference, 6th GACM Colloquium, Aachen, Germany, July 20-23, 2015.
- 5. A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: *Significance of fibre geometry on passive-active response of pelvic muscles to evaluate pelvic dysfunction*. BioMedWomen International Conference on Clinical and BioEngineering for Women's Health. Porto, Portugal, 20-23 June 2015.
- 6. A. Bhattarai, R. Frotscher, U. Klinge, R. Kirchner-Hermanns, M. Staat: *Mechanics of the soft tissue reactions to different textile mesh implants*. 9th International Conference on Cell and Stem Cell Engineering (ICCE), Sept. 11-13, 2014, Aachen, Germany.
- A. Bhattarai, R. Frotscher, M.-C. Sora, M. Staat: A 3D finite element model of the female pelvic floor for the reconstruction of urinary incontinence. 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), 5th European Conference on Computational Mechanics (ECCM V), 6th European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECFD VI) July 20-25, 2014, Barcelona, Spain.

Poster

Aus dem Projekt heraus wurden zwei Poster auf internationalen Konferenzen präsentiert:

- M. Jabbari, A. Bhattarai, M. Staat: *Biomechanical simulation of reconstructing the female pelvic floor dysfunctions using mesh implants*. Poster presented at 10th Biomedica Life Sciences Summit 2016, May 30-31, 2016, Aachen, Germany. Best Poster Award for Medisa Jabbari in the Category MedTech / Care
- 2. A. Bhattarai, R. Frotscher, M. T. Duong, M. Staat: *Numerical simulation of urinary incontinence: urethral relocation using surgical mesh implants.* 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik, 06.-08. Mai 2015, Bonn.

Referenzen

- [1] P.E.P. Petros, U. Ulmsten: An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **69** (Suppl 153) (1990) 1-79.
- [2] U. Ulmsten, P. Johnson. P.E.P. Petros: Intravaginal slingplasty. *Zentrabl. Gynakol.* 116 (1994) 398-404.
- [3] K. Goeschen, P.E.P. Petros: *Der weibliche Beckenboden. Funktionelle Anatomie, Diagnostik und Therapie nach der Integraltheorie.* 2. Aufl., Springer, Heidelberg (2009).
- [4] P.E.P. Petros: The Female Pelvic Floor. Function, Dysfunction and Management According to the Integral Theory. 3rd ed., Springer, Heidelberg (2010).
- [5] O. Baumann: Vaginaler Mesh-Repair unter Verwendung transobturatoriell und transischiorektal implantierter Polypropylen-Interponate bei Genitaldescensus und Harninkontinenz. Entwicklung und Validierung eines operativen Konzeptes. Dissertation, RUB, Bochum (2007).
- [6] U. Klinge: Der Einsatz von alloplastischen Kunststoffnetzen zur Reparation von Bauchwandhernien: Optimierung durch Anpassung an die physiologischen Belastungen. Habilitation, RWTH Aachen, (1999).
- [7] K.F. Noakes, I.P. Bissett, A.J. Pullan, L.K. Cheng: Anatomically realistic three-dimensional meshes of the pelvic floor & anal canal for finite element analysis. *Annals of Biomedical Engineering*, **36** (6) (2008) 1060–1071. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10439-008-9471-6</u>
- [8] C. Saleme, R. Agostinho, F. Carvalho, M. Pinotti: *Pelvic floor muscle simulation for strength tests*. Proceedings of COBEM 2005, 5 pages.
- [9] Y. Zhang, S. Kim, A.G. Erdman, K.P. Roberts, G.W. Timm: Feasibility of using a computer modeling approach to study SUI induced by landing a jump. *Annals of Biomedical Engineering*, **37** (7) (2009) 1425–1433. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10439-009-9705-2</u>
- [10] L.K. Cheng, K.F. Noakes, I.P. Bissett, A.J. Pullan: PAMM Proc. Appl. Math. Mech. 7, 4020031– 4020032 (2007). <u>http://dx.doi.org/10.1002/pamm.200700880</u>
- [11] P. Palma, C. Riccetto, R. Fraga, R. Miyaoka, A. Prando: Dynamic evaluation of pelvic floor reconstructive surgery using radiopaque meshes and three-dimensional helical CT. *International Braz J Urol.* **36** (2) (2010) 209-217. <u>http://dx.doi.org/10.1590/S1677-55382010000200012</u>
- [12] J.A.C. Martins, M.P.M. Pato, E.B. Pires, R.M. Natal Jorge, M. Parente, T. Mascarenhas: Finite element studies of the deformation of the pelvic floor. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1101** (2007) 316–334. <u>http://dx.doi.org/10.1196/annals.1389.019</u>
- [13] D. d'Aulignac, J.A.C. Martins, T. Mascarenhas, R.M. Natal Jorge, and E.B. Pires: A shell finite element model of the pelvic floor muscles. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 8 (5) (2005) 339 – 347. <u>http://dx.doi.org/10.1080/10255840500405378</u>
- [14] M.P.L. Parente, R.M. Natal Jorge, T. Mascarenhas, A.A. Fernandes, J.A.C. Martins: The influence of the material properties on the biomechanical behavior of the pelvic floor muscles during vaginal delivery. J Biomech. 42 (2009) 1301–1306. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.03.011</u>
- [15] Š. Janda: Biomechanics of the pelvic floor musculature. Dissertation, TU Delft (2006).
- [16] L. Messner-Pellenc, C. Moron: A *mechanical model for the opening of the female urethra*. Rapport de stage d'option scientifique, Ecole Polythechnique, Promotion X2001.
- [17] M.P. Parente, R.M. Natal Jorge, T. Mascarenhas, A.A. Fernandes. J.A.C. Martins: Deformation of the pelvic floor muscles during a vaginal delivery. *Int Urogynecol J* 19 (2008) 65–71. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s00192-007-0388-7</u>
- [18] P.E.P. Petros: The International Continence Society and Integral Theory Systems for management of the incontinent female. A comparative analysis. *Pelviperineology* **26** (2007) 25-29.
- [19] Chang-Jun Yoon, Hee-Chang Jung: Three-year outcomes of the innovative replacement of incontinence surgery procedure for treatment of female stress urinary incontinence: Comparison with tension-free vaginal tape procedure. *J Korean Med Sci* **22** (2007) 497-501.
- [20] M.-C. Sora: Epoxy plastination of biological Tissue: E12 ultra-thin technique. *Journal of the International Society for Plastination* **22** (2007) 40-45.
- [21] Young-Suk Lee, Ha Na Lee, Kyu-Sung Lee: The evolution of surgical treatment for female stress urinary incontinence: Era of mid-urethral slings. *Korean J Urol* **51** (2010) 223-232. <u>http://dx.doi.org/10.4111/kju.2010.51.4.223</u>
- [22] Kuo-Cheng Lien, B. Mooney, J.O.L. DeLancey, J.A. Ashton-Miller: Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. Obsterics & Gynecology 103 (1) (2004) 31-40. <u>http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000109207.22354.65</u>
- [23] I. Schorsch: *Die posteriore Intravaginale Schlingeneinlage (IVS) zur Behandlung des Level-1-Defekts der Frau.* Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität zu München (2007).
- [24] M.P.L. Parente, R.M. Natal Jorge, T. Mascarenhas, A.A. Fernandes, J.A.C. Martins: The influence of an occipito-posterior malposition on the biomechanical behavior of the pelvic floor. European

Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology **144S** (2009) S166–S169. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.033

- [25] R.U. Margulies, Y. Hsu, R. Kearney, T. Stein, W.H. Umek, J.O.L. DeLancey: Appearance of the levator ani muscle subdivisions in magnetic resonance images. *Obsterics & Gynecology* **107** (5) (2006) 1054-1069.
- [26] P. Bendová, P. Růžička, V. Peterová, M. Fričová, I. Špringrová: MRI-based registration of pelvic alignment affected by altered pelvic floor muscle characteristics. *Clinical Biomechanics* 22 (2007) 980–987. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2007.07.003</u>
- [27] K.F. Noakes, Andrew J. Pullan, I.P. Bissett, L.K. Cheng: Subject specific finite elasticity simulations of the pelvic floor. J Biomech. 41(14) (2008) 3060–3065. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.06.037</u>
- [28] L. Chen, J.A. Ashton-Miller, J.O.L. DeLancey: A 3-D finite element model of anterior vaginal wall support to evaluate mechanisms underlying cystocele formation. *J Biomech.* 42(10) (2009) 1371– 1377. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.04.043</u>
- [29] Š. Janda, F.C.T. van der Helm, S.B. de Blok: Measuring morphological parameters of the pelvic floor for finite element modelling purposes. J Biomech. 36 (2003) 749–757. <u>http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9290(03)00008-3</u>
- [30] P.E.P. Petros, P.M. Skilling: Pelvic floor rehabilitation in the female according to the integral theory of female urinary incontinence. First report. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **94** (2001) 264–269.
- [31] S. Samsami: Zur Verträglichkeit von Implantaten am Beckenboden. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität zu München (2010).
- [32] M. Parikh, M. Rasmussen, L. Brubaker, C. Salomon, K. Sakamoto, R. Evenhouse, Zhumming Ai, M.S. Damaser: Three dimensional virtual reality model of the normal female pelvic floor. *Annals of Biomedical Engineering*, **32** (2) (2004) 292–296.
- [33] B. Haridas, H. Hong, R. Minoguchi, S. Owens, T. Osborn: PelvicSim a computationalexperimental system for biomechanical evaluation of female pelvic floor organ disorders and associated minimally invasive interventions. *Stud Health Technol Inform.* **119** (2006)182-187.
- [34] B. Fröhlich, H. Hötzinger, H. Fritsch: Tomographical anatomy of the pelvis, pelvic floor and related structures. *Clinical Anatomy* **10** (1997) 223–230.
- [35] H. Steinke: Plastinated body slices for verification of magnetic resonance tomography images. *Ann* Anat **183** (2001) 275-281.
- [36] M. Thomas, H. Steinke, T. Schulz: A direct comparison of MR images and thin-layer plastination of the shoulder in the apprehension-test position. *Surg Radiol Anat* **26** (2) (2004) 110-117.
- [37] J.S. Afonso, R.M. Jorge, P.S. Martins, M. da S. Soldi, O.L. Alves, B. Patricio, T. Mascarenhas, M.G. Sartori, M.J. Girao: Structural and thermal properties of polypropylene mesh used in treatment of stress urinary incontinence. *Acta Bioeng Biomech.* **11**(3) 2009 27-33. <u>http://www.actabio.pwr.wroc.pl/Vol11No3/4.pdf</u>
- [38] M. Staat, E. Trenz, P. Lohmann, R. Frotscher, U. Klinge, R. Tabaza, R. Kirschner-Hermanns: New measurements to compare soft tissue anchoring systems in pelvic floor surgery. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012;100B(4):924-933. <u>http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.32654</u>
- [39] C. Reisenauer, et al.: Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/005, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie und Beckenbodenrekonstruktion in der DGGG. Letzte Überarbeitung: 07/2013.
- [40] X. Li, J.A. Kruger, M.P. Nash, P.M.F. Nielsen: Anisotropic effects of the levator ani muscle during childbirth. *Biomech Model Mechanobiol.* 2011;10(4):485–494. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10237-010-0249-z</u>
- [41] Z.W. Chen, P. Joli, Z.-Q. Feng: Finite element modeling of interactions between pelvic organs due to pressure. Proceedings of CSMA 2011, 10e Colloque National en Calcul des Structures, 9-13 Mai 2011, Presqu'île de Giens (Var).
- [42] Brandão et al. Biomechanical study on the bladder neck and urethral positions: Simulation of impairment of the pelvic ligaments. *J. Biomech*, 2015;**48**:217-223.
- [43] Pato, M.P.M., and Areias P. Active and passive behaviors of soft tissues. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 2010; **26**(6); 667-680.
- [44] U. Klinge, B. Klosterhalfen: Modified classification of surgical meshes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes. *Hernia* 2012;16:251–258. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10029-012-0913-6</u>
- [45] T. Mühl, M. Binnebösel, U. Klinge, T. Goedderz: New objective measurement to characterize the porosity of textile implants. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008;84(1):176-83. <u>http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.30859</u>

- [46] Luo J., Chen L., Fenner D.E., Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O. A multi-compartment 3-D finite element model of rectocele and its interaction with cystocele. J Biomech. 2015; 48(9): 1-7. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.041</u>
- [47] Brandão S., Parente M., Mascarenhas T., da Silva A.R., Ramos I., Jorge R.N. Biomechanical study on the bladder neck and urethral positions: Simulation of impairment of the pelvic ligaments. 2015;
 48(2): 217-223. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.11.045</u>
- [48] Brieu M., Chantereau P., Gillibert J., de Landsheere L., Lecomte P., Cosson M. A nonlinear-elastic constitutive model for soft connective tissue based on a histologic description: Application to female pelvic soft tissue. J Mech Behav Biomed Mater. 2016; 58: 65-74. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.09.023</u>
- [49] Röhrnbauer, B., Mazza, E. Uniaxial and biaxial mechanical characterization of a prosthetic mesh at different length scales. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014; **29**: 7-19. http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.07.021
- [50] Peng Y., Khavari R., Nakib N.A., Stewart J.N., Boone T.B., Zhang Y. The single-incision sling to treat female stress urinary incontinence: a dynamic computational study of outcomes and risk factors. *J Biomech Eng.* 2015; **137**(9): 0910071–0910077. <u>http://dx.doi.org/10.1115/1.4030978</u>
- [51] Silva M.E., Oliveira D.A., Roza T.H., Brandão S., Parente M.P., Mascarenhas T., Natal Jorge R.M. Study on the influence of the fetus head molding on the biomechanical behavior of the pelvic floor muscles, during vaginal delivery. *J Biomech.* 2015; **48**(9): 1600-1605. http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.032
- [52] Roza T.D., Brandão S., Oliveira D., Mascarenhas T., Parente M., Duarte JA., Jorge R.N. Football practice and urinary incontinence: Relation between morphology, function and biomechanics. J Biomech. 2015; 48(9): 1587-1592. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.03.013</u>
- [53] L. Hoyte, M. Damaser (eds.): Biomechanics of the Female Pelvic Floor. Academic Press (2016).

Referenzen aus dem BINGO Projekt

Wissenschaftliche Arbeiten

- [54] A. Bhattarai, R. Frotscher, U. Klinge, R. Kirchner-Hermanns, M. Staat: Mechanics of the soft tissue reactions to different textile mesh implants. In G.M. Artmann et al. (Hrsg.) *Biological, Physical and Technical Basics of Cell Engineering.* Springer (2018) eingeladen in Vorbereitung.
- [55] A. Horbach, M.T. Duong, M. Staat: Modeling of compressible and anisotropic meshes for hernia repair based on optical strain measurement. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* (2017) wird eingereicht.
- [56] A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: Numerical simulation of the influence of the weakened female pelvic organ support system on the urethral dynamics. ASME. J Biomech Eng., (2017b) eingereicht.
- [57] A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: Computational analysis of pelvic floor dysfunction. R.M. Natal Jorge (ed.) *Women's Health and Biomechanics: Where Medicine and Engineering meet.* Lectures in Computational Bioengineering. Springer (2017a), eingeladen und eingereicht.
- [58] A. Ciritsis, A. Horbach, M. Staat, C.K. Kuhl, N.A. Kraemer: Porosity and tissue integration of elastic mesh implants evaluated in vitro and in vivo. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. (2017) angenommen.
- [59] A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: Significance of fibre geometry on passive-active response of pelvic muscles to evaluate pelvic dysfunction. In R.M. Natal Jorge, T. Mascarenhas, J.A. Duarte, I. Ramos, M.E. Costa, M.H. Figueiral, O. Pinho, S. Brandão, T. da Roza. J.M.R.S. Tavares (eds.): *BioMedWomen 2015 - Clinical and BioEngineering for Women's Health*. CRC Press, Boca Raton (2016) pp. 185-188. <u>http://www.crcnetbase.com/doi/pdfplus/10.1201/9781315644622-47</u>
- [60] A. Bhattarai, M. Staat: Female pelvic floor dysfunction: progressive weakening of the support system. Proceedings 1st YRA MedTech Symposium, Young Researchers Academy - MedTech in NRW, D. Erni (Ed.), University of Duisburg-Essen, April 8, Duisburg, Germany, 2016, pp. 11-12. <u>http://yra-medtech.de/daten_medtech/7_YRA_S_2016_FH_Aachen_Bhattarai.pdf</u>

- [61] U. Klinge, J. Otto, T. Mühl: High structural stability of textile implants prevents pore collapse and preserves effective porosity at strain. *BioMed Research International*, 2015, Article ID 953209. <u>http://dx.doi.org/10.1155/2015/953209</u>
- [62] B. Bock, S. Björn-Ole, U. Klinge, G. Böhm, C. Krones, A. Prescher: Makroskopisch-anatomische Untersuchungen des weiblichen Beckenbodens am Erwachsenen im Hinblick auf die Integraltheorie von Goeschen & Petros. Z Gastroenterologie (2015) <u>http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1559467</u>
- [63] A. Bhattarai, R. Frotscher, M. Staat: Biomechanical study of the female pelvic floor dysfunction using the finite element method. Proceedings YIC GACM 2015, 3rd ECCOMAS Young Investigators Conference, 6th GACM Colloquium, S. Elgeti and J.-W. Simon (eds.), Aachen, Germany, July 20-23, 2015. <u>http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:82-rwth-2015-039806</u>
- [64] A. Bhattarai, M.T. Duong, R. Frotscher, M. Staat: Numerical simulation of urinary incontinenceurethral relocation using surgical mesh implants. Posterpräsentation auf der 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik (DGFB), May 6-8, 2015, Bonn, Germany. <u>https://www.researchgate.net/publication/277012299_Numerical_simulation_of_urinary_incontine_nce_urethral_relocation_using_surgical_mesh_implants</u>
- [65] M.-C. Sora, G. Erman, L. Pirtea, M. Boia, P. Matusz, I. Sas: Three dimensional reconstruction and modeling of complex pelvic anatomical structures by using plastinated cross sections. *Materiale Plastice*, 2015;**52**(3):381-384.
- [66] M.T. Duong, N.H. Nguyen, M. Staat: Physical response of hyperelastic models for composite materials and soft tissues. Asia Pac J Comput Eng, 2015;2(1):3,1-18. <u>http://dx.doi.org/10.1186/s40540-015-0015-x</u>; <u>http://www.apjcen.com/content/2/1/3</u>
- [67] M. Tuấn Dương, N. Huynh Nguyễn, T. Ngọc Trần, R. Tolba, M. Staat: Influence of refrigerated storage on tensile mechanical properties of liver and spleen. *International Biomechanics*, 2015;2(1):79-88. <u>http://dx.doi.org/10.1080/23335432.2015.1049295</u>
- [68] R. Frotscher, M. Staat: Stresses produced by different textile mesh implants in a tissue equivalent. BioNanoMaterials, 2014;15(1-2): 25-30. <u>http://dx.doi.org/10.1515/bnm-2014-0003</u>
- [69] P. Feil, M.C. Sora., 2014. A 3D reconstruction model of the female pelvic floor by using plastinated cross sections. Austin J Anat., 1(5), pp.1022,1–4. ISSN:2381-8921
- [70] A. Bhattarai, R. Frotscher, M.-C. Sora, M. Staat: A 3D finite element model of the female pelvic floor for the reconstruction of urinary incontinence. Proceedings 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), 5th European Conference on Computational Mechanics (ECCM V), 6th European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECFD VI) E. Oñate, J. Oliver and A. Huerta (Eds.), July 20-25, 2014, Barcelona, Spain, pp. 923-934. http://opus.bibliothek.fh-aachen.de/opus4/files/6507/Barcelona 2014-p1073.pdf
- [71] M.T. Duong, M. Staat: A face-based smoothed finite element method for hyperelastic models and tissue growth. Proceedings 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI), 5th European Conference on Computational Mechanics (ECCM V), 6th European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECFD VI) E. Oñate, J. Oliver and A. Huerta (Eds.), July 20-25, 2014, Barcelona, Spain, pp. 2657-2668.

http://opus.bibliothek.fh-aachen.de/opus4/files/6509/Barcelona_2014-p3040.pdf

- [72] P.H. Alizai, S. Schmid, J. Otto, C.D. Klink, A. Roeth, J. Nolting, U.P. Neumann, U. Klinge: Biomechanical analyses of prosthetic mesh repair in a hiatal hernia model. *J Biomed Mater Res* Part B 2014;**102B**:1485–1495. <u>http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.33128</u>
- [73] J. Otto, E. Kaldenhoff, R. Kirschner-Hermanns, T. Mühl, U. Klinge: Elongation of textile pelvic floor implants under load is related to complete loss of effective porosity, thereby favoring incorporation in scar plates. *J Biomed Mater Res* Part A 2014;**102A**:1079–1084. http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.34767

Dissertationen

- [74] Aroj Bhattarai: Constitutive modeling of female pelvic floor dysfunctions and reconstructive surgeries using prosthetic mesh implants. Dissertation, Universität Duisburg-Essen (2017), wird eingereicht.
- [75] Ralf Frotscher: *Electromechanical modeling and simulation of thin cardiac tissue constructs*. Dissertation, Universität Duisburg-Essen (2016). http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:464-20160309-084438-5
- [76] Minh Tuấn Dương: Hyperelastic modeling and soft-tissue growth integrated with the smoothed finite element method – SFEM. Dissertation, RWTH Aachen University (2014). http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:hbz:82-rwth-2015-016681
- [77] Benjamin Aristide Bock: Makroskopisch-anatomische Untersuchungen des weiblichen Beckenbodens am Erwachsenen im Hinblick auf die Integraltheorie von Goeschen & Petros. Dissertation, RWTH Aachen University (2014). http://publications.rwth-aachen.de/record/444429

Studentische Arbeiten

- [78] M. Jabbari: *Finite element simulations of the treatment of urinary incontinence and vaginal vault prolapse using prosthetic mesh implants.* Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, 2017.
- [79] M. Jabbari: Investigation of the efficiency of the prosthetic mesh implants for the surgical reconstruction of the pelvic floor dysfunctions using finite element method. Written Project. FH Aachen, Jülich, Mai 2016, unveröffentlicht.
- [80] M. Jabbari: Construction of the finite element model of prosthetic mesh implants. Part I: Treatment of uterine prolapse und Part II: Treatment of urinary incontinence. Mini Projects. FH Aachen, Jülich, Dez. 2015, unveröffentlicht.
- [81] V. Gruben: Untersuchung der richtungsabhängigen, mechanischen Eigenschaften von Netzimplantaten mittels Zug- und Scherversuchen. Bachelorarbeit, FH Aachen, Jülich, November 2015.
- [82] C. Halbauer: Charakterisierung und Vergleich des mechanischen Verhaltens von in Gelatine gebetteten Netzimplantaten durch einen Aero-Bulgetest gegenüber einer FEM Simulation sowie die Entwicklung einer auf MRT-Scans basierenden 3D Visualisierungsmethode implantierter Netze. Bachelorarbeit, FH Aachen, Jülich, September 2014.
- [83] H. Wang: Konstruktion zur Erzeugung und Überprüfung eines homogenen Verzerrungszustands bei der biaxialen Zugprüfung weicher Gewebe. Bachelorarbeit, FH Aachen, Jülich, September 2014, unveröffentlicht.
- [84] E. Norouzi: *Biaxiale Prüfmaschine für weiche Gewebe*. Bachelorarbeit, FH Aachen, Jülich, Januar 2014, unveröffentlicht.
- [85] M.A. Hachicha: Konstruktion und Entwicklung einer biaxialen Zugprüfmaschine im Kleinlastbereich. Bachelorarbeit, FH Aachen, Jülich, Januar 2014, unveröffentlicht.

Nachtrag

- [86] N. Uldbjerg, U. Ulmsten, G. Ekman: The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **26** (1) (1983) 14–26. <u>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6340890</u>
- [87] J. Downing, O. Sherwood: The physiological role of relaxin in the pregnant rat. IV. The influence on cervical collagen and glycosaminoglycans. *Endocrinology*, **118** (2) (1986) 471–479. <u>http://dx.doi.org/10.1210/endo-118-2-471</u>
- [88] Y. Lin, G. Liu, M. Li, N. Xiao, F. Daneshgari: Recovery of continence function following simulated birth trauma involves repair of muscle and nerves in the urethra in the female mouse. *Eur. Urol.*, **57** (3) (2010) 506–512. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.020</u>
- [89] A.C. Diokno: Incidence and prevalence of stress urinary incontinence. *American Urological Association 98th Annual Meeting*, **3**(8E) (2003) S824–S828.

http://www.jhasim.net/files/articlefiles/pdf/824-828(V3-8E).pdf

- [90] D. Deng: Urinary incontinence in women. *Med. Clin. North Am.*, **95** (1) (2011) 101–109. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.08.022</u>
- [91] K. Elenskaia, K. Haidvogel, C. Heidinger, D. Doerfler, E. Hanzal: The greatest taboo: urinary incontinence as a source of shame and embarrassment. *Wien. Klin. Wochenschr.*, **123** (19-20) (2011) 607-610. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s00508-011-0013-0</u>
- [92] U. Klinge, B. Klosterhalfen, V. Birkenhauer, K. Junge, J. Conze, V. Schumpelick: Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. J Surg Res. 103 (2) (2002) 208-214. <u>http://dx.doi.org/10.1006/jsre.2002.6358</u>
- [93] A.L. Olsen, V.J. Smith, J.O. Bergstrom, J.C. Colling, A.L. Clark: Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 89 (4) (1997) 201-506. <u>http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00058-6</u>
- [94] P. Gadonneix, A. Ercoli, D. Salet-Lizee, O. Cotelle, B. Bolner, M. van den Akker, R. Villet: Laparoscopic sacrocolpopexy with two separate meshes along the anterior and posterior vaginal walls for multicompartment pelvic organ prolapse. *J Minim Invas Gyn.* **11** (1):29-35, 2004. <u>http://dx.doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60006-0</u>
- [95] N. Price, A. Slack, S.R. Jackson: Laparoscopic sacrocolpopexy: an observational study of functional and anatomical outcomes. Int Urogynecol J. 22 (1) (2011) 77-82. <u>http://dx.doi.org/10.1007/s00192-010-1241-y</u>
- [96] J.W. Ross, M. Preston: Laparoscopic sacrocolpopexy for severe vaginal vault prolapse: Five-year outcome. J Minim Invas Gyn. 12 (3) (2005) 221-226. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2005.03.017</u>
- [97] FDA, Urogynecologic surgical mesh: update on the safety and effectiveness of transvaginal placement for pelvic organ prolapse. 2011. [gefunden http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/UCM262760.pdf]
- [98] R. Zimmerman: Surgery under scrutiny: What went wrong with vaginal mesh. *WBUR* (2011) [gefunden <u>http://commonhealth.wbur.org/2011/11/surgery-under-scrutiny-what-went-wrong-with-vaginal-mesh</u>].
- [99] J.O.L. Delancey: Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. Am. J. Obstet. Gynecol., 166 (6 Pt 1) (1992) 1717-1728. <u>http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(92)91562-0</u>
- [100] P. Petros: The integral system. *Cent. European. J. Urol.*, **64** (3) (2011) 110–119. <u>http://dx.doi.org/10.5173/ceju.2011.03.art1</u>

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart Schlussbericht						
3a. Titel des Berichts	Schussbehöht						
3b. Titel der Publikation							
Optimierung des Systems Netzim	plantat-Beckenboden zur therapeuti	schen Gewebeverstärkung nach					
4a. Autoren des Berichts (Name, Vorname	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2015						
4b. Autoren der Publikation (Name, Vorna	6. Veröffentlichungsdatum geplant						
Bhattarai, Aroj; Frotscher, Ralf; Du	rong, Minh Tuấn; Staat, Manfred	7. Form der Publikation					
8. Durchführende Institution(en) (Name, A	dresse)	9. Ber. Nr. Durchführende Institution					
Prof. DrIng. Manfred Staat							
FH Aachen, Campus Jülich		*)					
Institut für Bioengineering (IfB), La	bor Biomechanik	10. Förderkennzeichen '					
Heinrich-Muismann-Str. 1 52428 Jülich		11a. Seitenzahl Bericht					
		11b. Seitenzahl Publikation 34					
13. Fördernde Institution (Name, Adresse)		12. Literaturangaben 100					
Bundesministerium für		14. Tabellen					
Bildung und Forschung (BMBF)		3					
53170 Bonn		15. Abbildungen 25					
16. Zusätzliche Angaben							
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)							
18. Kurzfassung							
Geschätzt mehr als 20 Millionen Netzimplantate werden jedes Jahr weltweit implantiert, um Beckenbodenstörungen zu korrigieren. Dabei war die Komplikationsrate mit Schmerzen durch verstärkte Bildung von Narbengewebe, Mesh-Erosion in benachbarte Strukturen (mit Durchschneiden von Organwänden), Schrumpfung von Netzen, Abstoßung von Netzen relativ hoch und erforderte oft eine Revisionsoperation. Daher haben verschiedene Forschergruppen sowohl die ursächlichen Netzeigenschaften untersucht, wie auch den weiblichen Beckenboden in einem Rechenmodell abgebildet, um die optimale Positionierung und mechanischen Eigenschaften der Netze zu belegen.							
Das BINGO Projekt hat einerseits eines der komplexesten Rechenmodelle mit allen Strukturen im weiblichen Beckenboden, mit Kontaktanalysen und nichtlinearem Verhalten der weichen Gewebe entwickelt. Damit wurden gesunde und pathologische Strukturen, sowie der Einsatz von chirurgischen Netzen simuliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Simulationen realistisch sind. Die durch die Netze bewirkten Beanspruchungen der Organgewebe konnten für verschiedene Positionierungen verglichen werden. Zusätzlich wurden neue Mess- und Bewertungsverfahren für Netze entwickelt.							
Es wurden Messmethoden und ein komplexes Simulationsmodell entwickelt, mit denen sich über die bereits erzielten Ergebnisse hinaus weitere Aussagen gewinnen lassen, die den Einsatz von Netzimplantaten in der minimal-invasive Chirurgie des weiblichen Beckenbodens sicherer machen.							
19. Schlagwörter Weiblicher Beckenboden, Inkontinenz, Prolaps, Netzimplantate, Integral - Theorie, biaxiale Zugprüfung, effektive Porosität							
20. Verlag TIB		21. Preis					