

Zerreißprobe für die Hauptschlagader

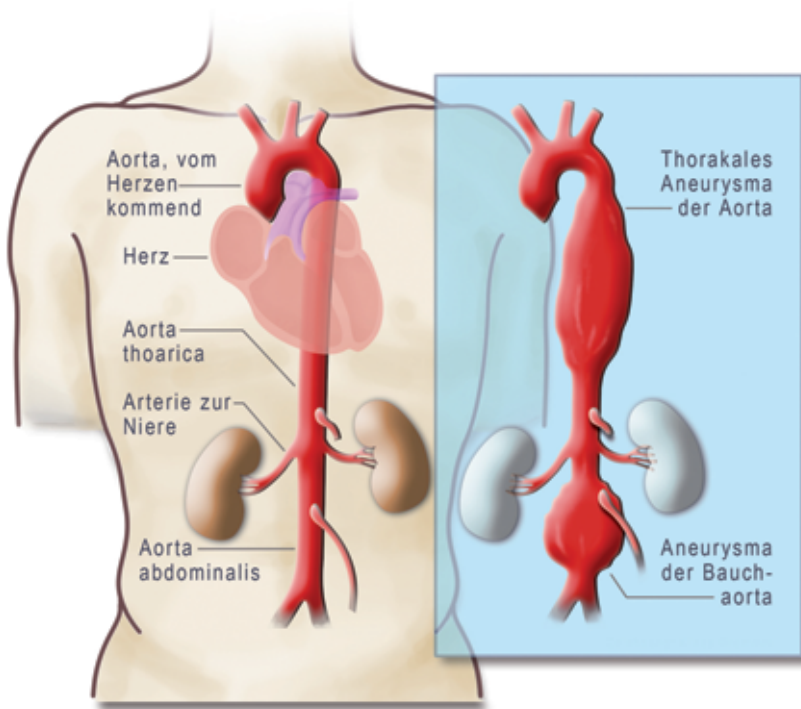
data, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you

provided by Hochschulschriftenserver - Universität F

»Center for Biomedical Engineering« (CBME) arbeitet

an verbessertem Vorhersagemodell für Aneurysmenrupturen



von Eva Maria Siefert

Krankhafte Erweiterungen der Bauchschlagader (Aorten-Aneurysmen), sind wie tickende Zeitbomben: Wenn sie platzen, stirbt der Betroffene oft noch bevor er ein Krankenhaus erreicht an inneren Blutungen. Niemand kann mit Bestimmtheit vorhersagen, wann dies eintritt, aber gemeinsam mit Ingenieuren finden Gefäßchirurgen jetzt neue Anhaltspunkte dafür, wann eine Operation ratsam ist.

Thomas Mann, Albert Einstein und Charles de Gaulle haben mehr als ihren Bekanntheitsgrad gemeinsam: Jahrelang lebten sie mit einer tickenden Zeitbombe, einem Bauchaortenaneurysma, an dessen Ruptur sie schließlich starben. Zwar wird die Krankheit heute früher diagnostiziert, haben sich die operativen Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert, doch platzt ein Bauchaortenaneurysma, sterben auch heute noch vier von fünf Patienten. »Die meisten Patienten kommen noch nicht mal lebend im Krankenhaus an«, sagt Prof. Thomas Schmitz-Rixen, Leiter der Gefäß- und Endovascularchirurgie am Klinikum der Goethe-Universität. Wenn doch, überlebt trotzdem nur jeder Zweite. Weshalb Patienten, bei denen eine solche Aussackung des größten Blutgefäßes im menschlichen Körper entdeckt wird, regelmäßig und engmaschig kontrolliert werden, mit dem Ziel, den richtigen Zeitpunkt für eine Operation zu ermitteln. Denn selbst in spezialisierten Zentren liegt die Mortalität geplanter Operationen inklusive anschließender Krankenhausbehandlung bei bis zu 3 Prozent. Bei ihrer Entscheidung können sich die Gefäßchirurgen bislang einzig auf die Größe des Aneurysmas stützen. »Gefährlich wird es ab einem Durchmesser von fünf Zentimetern«, weiß Schmitz-Rixen. »Dann ist klar, dass operiert werden muss, weil die Rupturgefahr exponentiell steigt.« Doch die Krankheit hält sich nicht an Regeln, immer wieder reißen auch kleinere Aneurysmen, werden andererseits riesige Aussackungen per Zufall bei Patienten entdeckt, die nie Beschwerden hatten und an ganz anderen Krankheiten starben. Zu klären, warum

das so ist, und daraus vielleicht einen von der Größe unabhängigen Prädiktor zu bestimmen, der zuverlässige Vorhersagen ermöglicht, das ist einer der zentralen Forschungsansätze von Schmitz-Rixen. Seit drei Jahren nun wird dieser durch eine ungewöhnliche Partnerschaft intensiviert, die den Forschungen eine entscheidende Wende geben könnte.

»Raus aus der Fachisolation«

Schmitz-Rixens Forschungspartner ist Prof. Gerhard Silber, Leiter des Instituts für Materialwissenschaften (IM) an der Fachhochschule Frankfurt. Gebündelt wird diese Zusammenarbeit im Frankfurter »Center for Biomedical Engineering« (CBME), dessen Ziel eine einzigartige Vernetzung von Kompetenzen und Ressourcen von Experten ganz unterschiedlicher Fachrichtungen ist. »Raus aus der Fachisolation« nennt das Silber, das CBME bietet nun eine Plattform, in der beide eine Idee umsetzen können, die schon vor zehn Jahren bei einem beiläufigen Tischgespräch anlässlich einer Weihnachtsfeier entstand. Über Bauchaortenaneurysmen wusste Silber bis dahin fast nichts, dafür kennt er sich bestens aus mit der Biomechanik von menschlichem Gewebe. Mit aufwendigen mathematischen Formeln berechnet der Materialwissenschaftler, wo welcher Druck auf dem Gewebe lastet, wenn beispielsweise ein Mensch stundenlang unbeweglich liegt und deshalb einen Dekubitus, ein Druckgeschwür, vorzugsweise im Bereich des Steißbeins bekommt. Oder warum Marathonläufer häufig einen Fersensporn entwickeln, wie ein perfekter Autositz für Vielfahrer gestaltet werden sollte, oder wie sich ein Stent nach Implantation im Gefäß verhält. Jetzt also geht es darum, wie das Blut durch eine verkalkte und erweiterte Aorta fließt. Dazu berechnet er mit seinem Team von Wissenschaftlern und Studenten in den ausgeleierten Hauptschlagadern Verwirbelungen, Elastizität, Reißfestigkeit, Druck und Wandspannung.

Blutgefäße sind keine starren Rohre

»Wenn uns Aliens beobachten würden, erschienen wir ihnen wie pulsierende Wesen«, sagt Schmitz-Rixen. Ausgelöst werden diese Pulsationen durch unsere Blutgefäße, die sich in einem ständigen Wandel befinden. Einerseits durch den Blutfluss, aber auch, weil die Blutgefäße keine starren Rohre sind. »Sie werden durch die Blutmenge passiv aufgedehnt«, erklärt der Gefäßchirurg, »durch die glatte Muskulatur der Blutgefäße können sie sich aber auch aktiv zusammenziehen.« Das ist auch nötig, denn »für unsere Blutmenge von fünf bis sechs Litern ist unser Gefäßsystem eigentlich zu groß.« Unser Körper meistert dieses Problem, indem er ständig Teile des Gefäßsystems öffnet und schließt. Schmitz-Rixen nennt dafür zwei Beispiele: In Ruhe durchströmen unsere Beine pro Minute etwa 120 bis 150 Milliliter Blut, beim Laufen aber

wird das auf einen halben bis einen Liter gesteigert. Während unser Magen-Darm-Trakt normalerweise mit 300 bis 400 Milliliter Blut auskommt, sind es nach einer üppigen Mahlzeit rund eineinhalb Liter. All das unterliegt der automatischen Steuerung durch unser vegetatives Nervensystem. »Dieses ausgereifte Regulationssystem aber stören wir durch unsere Lebensweise«, sagt Schmitz-Rixen. Rauchen, fettes Essen, Übergewicht und zu wenig Bewegung schlagen sich in den Gefäßwänden nieder. »Das Endprodukt dieser Degeneration ist der Kalk.«

Am Anfang steht die Arteriosklerose

Ob Herzkranzgefäß oder Bauchaorta, der Prozess, der dabei abläuft, ist in allen Gefäßen gleich: Lebensweise und zunehmendes Alter begünstigen kleine Verletzungen in der Endothelwand, in die Fettkristalle eingelagert werden. Das führt zu einem Teufelskreis aus endothelialen Entzündungsreaktionen und weiteren Ablagerungen, die Arterienwand verkalkt zunehmend. »Verkalkte Arterien verlieren nicht nur ihre Elastizität«, so Schmitz-Rixen. »Auch die Compliance, die Dehnbarkeit und damit die Reaktion auf den unterschiedlichen Blutdruck, die Durchflussmenge oder die Strömungsgeschwindigkeit wird messbar geringer.« Zudem schüttet das Endothel nun vermehrt Matrixsubstanzen aus, die ihrerseits die Gefäßwände schädigen; die körpereigenen Reparaturgene versagen, die Gesamtheit dieser degenerativen Veränderungen kann dann zu einer Erweiterung des Gefäßes führen. »Trotz des Aneurysmas kann der tatsächliche Gefäßdurchmesser aber im Vergleich zu einer gesunden Aorta durch massive Verkalkungen und thrombotisches Material deutlich verringert sein«, ergänzt der Frankfurter Gefäßchirurg.

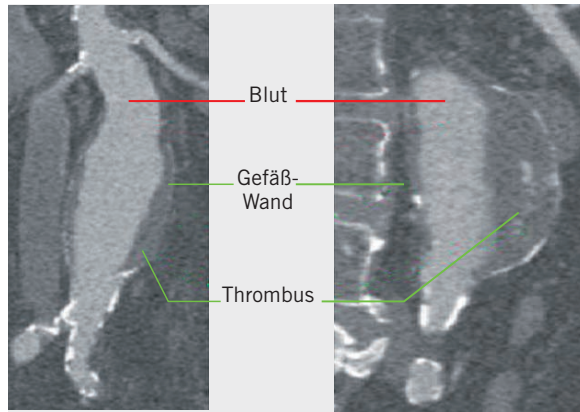
Die Suche nach Prädiktoren

Die Aorta ist das größte Gefäß im menschlichen Körper. Im Bauchraum weist sie bei Frauen einen Durchmesser von 1,4 cm und bei Männern von 1,8 cm auf. Bereits bei einem Durchmesser von 3 cm spricht man von einer aneurysmatischen Erweiterung. Lebensalter und Geschlecht gelten als unveränderbare Risikofaktoren. Männer sind sechs- bis neunmal häufiger betroffen als Frauen, bei etwa 5 Prozent der über 65-jährigen Männer wird eine aneurysmatische Aortenerweiterung entdeckt. In über 95 Prozent liegt sie unterhalb der Abgänge der Nierenarterien, häufig setzt sich das Aneurysma bis in die Beckenarterien fort. Durchmesser, Form und Wachstum bestimmen das Rupturrisiko.

Durchmesser	Rupturrisiko
4,0 bis 4,9cm	3%
5,0 bis 5,9cm	10%
6,0 bis 6,9cm	15%
> 7 cm	> 60%

Patienten, deren Aneurysma innerhalb eines Jahres um mehr als 0,5 cm wächst, gelten in höchstem Maße

Mühevoller Puzzlearbeit für Hochleistungsrechner – auf der Basis der MRT-Schnitte wird mit Hilfe der Finite Elemente-Methode ein Rechengitter aus unzähligen Dreiecken erstellt. So lassen sich die dynamischen Veränderungen im Aneurysma durch Blutdruck, Wandspannung oder Strömungsgeschwindigkeit näherungsweise mathematisch darstellen und simulieren.

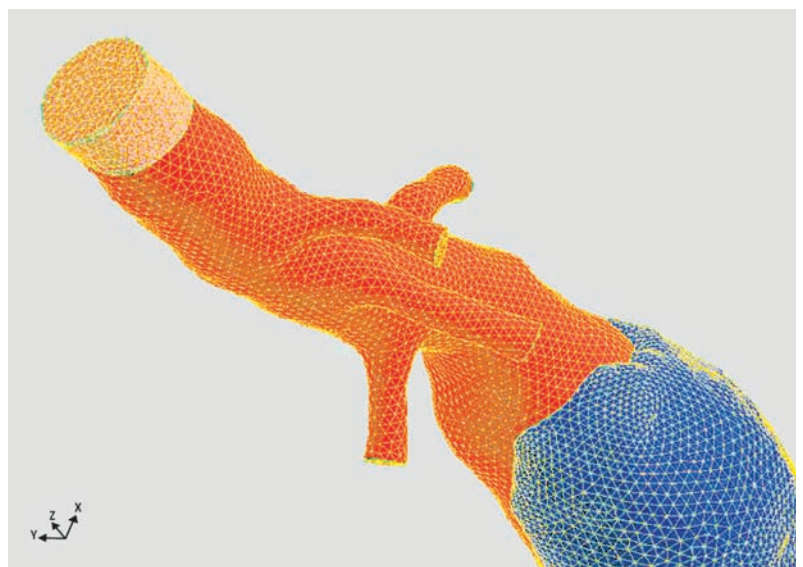


Die präoperative Kernspintomografie liefert dem Operateur und dem Forscherteam von Prof. Silber wichtige Informationen. Die Aneurysmawand ist von einem großen Thrombus ausgekleidet, wodurch das Blut scheinbar unverändert durch die deutlich erweiterte Hauptschlagader fließt.

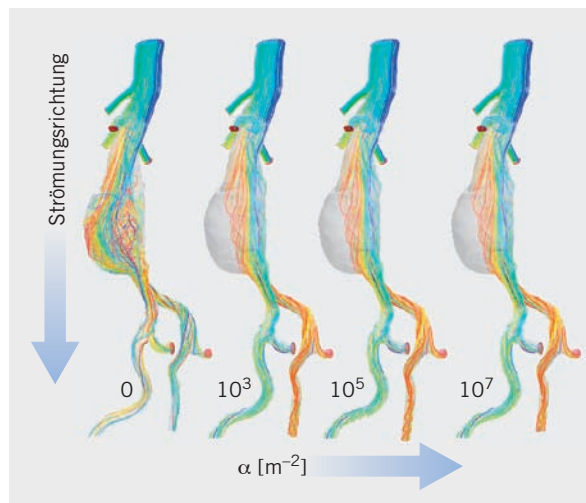
als gefährdet. Auch, wenn die Aussackung selbst noch ziemlich klein ist. In vielen Gebieten der Medizin gibt es weniger Prädiktoren, trotzdem sieht Schmitz-Rixen immer wieder Patienten mit einem rupturierten Aortenaneurysma, bei denen kein Vorhersagewert erfüllt war. Und andere, bei denen ein großes Aneurysma stabil bleibt. »Die würde ich im Falle einer Operation einem unnötigen Risiko aussetzen«, gibt er zu bedenken. Denn gerade diese Patienten leiden außerdem an vielen weiteren Erkrankungen, was die Komplikationsrate beispielsweise durch Lungenentzündungen, Herzinfarkte oder Schlaganfälle auf 4 Prozent steigen lässt. »All das kann nach einem Eingriff zu maßgeblichen Einschränkungen in der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führen. Ohne die Operation aber hätten diese Patienten trotz Aneurysma vielleicht noch fünf Jahre gut und ungestört leben können.«

Biomechanische Berechnungen

Um Betroffene keiner unnötigen Operation auszusetzen, andere aber vor einer tödlichen Aortenruptur zu bewahren, will Thomas Schmitz-Rixen weitere, vielleicht bessere Indikatoren finden: die Reißfestigkeit der Aortenwand beispielsweise oder die Wandspannung im Aneurysma. Aber im Patienten messen lässt



Filigraner Linien-
tanz – Größe und
Beschaffenheit
des Thrombus im
Aneurysma be-
stimmen Ge-
schwindigkeit und
Fluss des durch-
strömenden Blu-
tes. Die bunten
Linien im Bild re-
präsentieren die
berechneten Strö-
mungsfelder in
Abhängigkeit von
der Beschaffen-
heit des Throm-
bus.



die sich nicht, deshalb ist Gerhard Silber gefragt. Mit den biomechanischen Eigenschaften von Geweben im menschlichen Körper beschäftigt er sich seit Jahren. Silber tüftelt an Formeln, mit denen diese sich adäquat beschreiben lassen. Zwar könnte er die auch auf ein Blatt Papier schreiben, verstehen würden das viele seiner Besucher vermutlich nicht. »Bilder sind anschaulicher«, sagt er, und auf dem überdimensionalen Bildschirm in seinem Büro tauchen sogleich unzählige farbige Animationen auf. Modellierte Füße beim Abrollen, pulsierende Gefäße, die mit Stents offengehal-

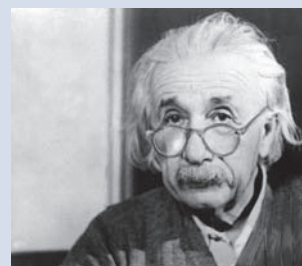
ten werden. Und grellbunte, ausgeleierte Modelle von Aortenaneurysmen.

»Unsere Aufgabe besteht darin, die Gefäßeigenschaften ex vivo, also außerhalb des lebenden Körpers, zu berechnen«, erklärt Silber. Bei den Aortenaneurysmen musste zunächst ein Materialgesetz abgeleitet werden, das treffend deren Eigenschaften beschrieb. Dann wurde aus den Bildern der präoperativen Computer- oder Kernspintomografien (CT/MRT) von Schmitz-Rixens Patienten, die der Radiologe Prof. Thomas Vogl, ein weiterer Partner im CBME, liefert, mit aufwendigen Berechnungen ein biomechanisches Modell eines Aortenaneurysmas erstellt (Biomechanical Modelling of AAA, BiModA). Die Forscher entschieden sich, »aus den Daten Durchschnittsaneurysmen zu modellieren«, beschreibt Schmitz-Rixen. »Modelle mit kleinem, mittlerem und großem Durchmesser, denn dieser Parameter bestimmt ja im Augenblick ganz wesentlich unsere Operationsindikation.« Ein viertes Modell wurde aus den Daten rupturierter Aneurysmen erstellt. »Was uns interessiert, sind Spannung und Wandbewegung im Aneurysma«, sagt Silber. »Teilweise ist schon die Rechnerkapazität der limitierende Faktor. Denn um nur ein Modell zu erstellen, benötigt der Rechner bis zu zwei Wochen.« Das Ergebnis sind Bilder von Aneurysmen in blau, grün, gelb und rot, wobei die Farben je nach Berechnung Viskosität, Strömungsgeschwindigkeit oder die Wandspannung repräsentieren. Im nächsten Schritt gehen die Flow-Daten ein, ebenfalls gewonnen

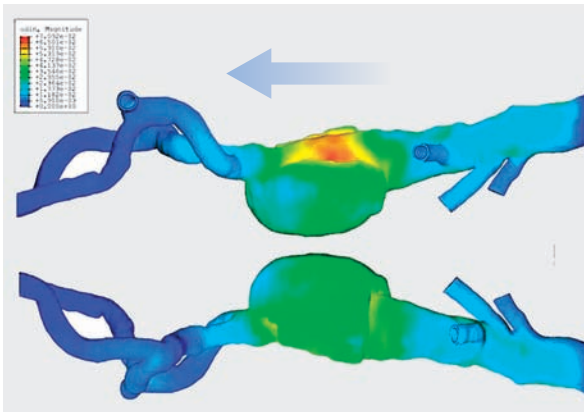
Albert Einsteins tödliche Krankheit

1948 sah sich der Abdominalchirurg Prof. Rudolf Nissen, einst Stellvertreter von Ferdinand Sauerbruch an der Berliner Charité und als Jude aus dem nationalsozialistischen Deutschland emigriert, in seiner Sprechstunde am Brooklyn Jewish Hospital einem berühmten Patienten gegenüber: Kein Geringerer als Albert Einstein, der wohl einflussreichste Wissenschaftler des 20. Jahrhunderts, konsultierte den Chirurgen. Seit Jahren schon litt Einstein monatlich drei bis vier Mal unter wiederkehrenden starken Bauchschmerzen, die meist zwei bis drei Tage anhielten und von Übelkeit und Erbrechen begleitet waren. Bei der Untersuchung fand Nissen in der Mitte des Abdomens einen pulsierenden Tumor von der Größe einer Pampelmuse. Nissen vermutete ein großes Aortenaneurysma und riet zu einer orientierenden Bauchoperation. Zu dieser Zeit steckte die Aortenchirurgie noch in den Kinderschuhen, die einzige bekannte Operationsmethode bestand in einer Ummantelung der Aortenwand mit einer Zellophan-Folie. Auf den Kunststoff reagiert das Gewebe mit einer Bindegewebsfibrose, die, so hofften die Chirurgen damals, zu einer Verstärkung der ausgeleierten Aneurysmawand und damit zum Hinauszögern der Perforation führen sollte. Nissen fand seine klinische Diagnose bei der Operation bestätigt und umwickelte die Aneurysmawand auf der bauchzugewandten Seite mit der Kunststofffolie. Einstein verbrachte drei Wochen in der Klinik, kehrte dann nach Princeton zurück und arbeitete dort fünf wei-

tere Jahre, in denen er nur geringe Beschwerden verspürte. 1954 aber klagte er über wiederkehrende Rückenschmerzen, die seine Ärzte als »chronische Gallenblasenentzündung« diagnostizierten. Am 12. April 1955 litt er wieder unter einer Kolik, dieses Mal aber nahmen die Schmerzen immer weiter zu. Bei der Untersuchung im Princeton Hospital diagnostizierte der Chefchirurg Frank Glenn eine Gallenblasenentzündung und eine gedeckte Perforation des Aortenaneurysmas. Glenn riet zur Operation, zu einer damals ganz neuen Methode der Aneurysma-resektion, bei der bestimmte Teile des Gewebes entfernt und durch ein Stück Aorta aus einer Leiche ersetzt wurden. Einstein aber lehnte den Eingriff mit den Worten ab: »Ich will gehen, wenn ich es will. Es ist geschmacklos, das Leben künstlich zu verlängern. Ich habe meine Sache hier getan, es ist Zeit zu gehen. Ich will das elegant tun.« Einstein wurde auf seinen Wunsch nach Hause gebracht und starb dort fünf Tage später am 18. April 1955.



Einstein im Februar 1950. Zwei Jahre zuvor war sein Aortenaneurysma erfolgreich operiert worden – mit einer heute antiquiert anmutenden Operationstechnik, nämlich durch Umwickeln mit Zellophan-Folie.



Alarmstufe Rot – Berechnete Verformungen der Gefäßwand eines Aortenaneurysmas. Nicht die eigentliche Erweiterung unterliegt der größten Verformung, sondern der scheinbar gesunde Aneurysmaabschnitt (mit rot gekennzeichnet).

aus den präoperativen Bildern. Schließlich ändern sich sämtliche Parameter mit jedem Pulsschlag, dehnt sich das Gefäß aus und erschlafft dann wieder.

Tüftelarbeit für Studenten

Um herauszufinden, ob die Berechnungen und Modelle auch tatsächlich In-vivo-Bedingungen repräsentieren, mussten die Eigenschaften echter aneurysmatischer Gefäße geprüft und charakterisiert werden. Doch auch wenn offen operiert wird, das Aneurysma verbleibt im Körper, mit ihm wird die Prothese ummantelt. Silber bekommt daraus nur ein Gewebestück, das kaum zwei Zentimeter misst. Wochenlang tüftelten einige seiner Studenten an der Konstruktion eines Prüfstandes, mit dem sich die Gewebeeigenschaften des winzigen Fetzens charakterisieren lassen. »Die räumliche Distanz wird dabei zum Problem«, erklärt Silber. Und meint damit, dass dieses Gewebestück bis zum Test am Prüfstand konserviert werden muss. Wenn seine Studenten die kostbare Probe aus dem OP erhalten, schwimmt sie in einem mit Formalin gefüllten Plastikpöppchen. »Formalin aber verändert die Gewebeeigenschaften«, sagt der Materialwissenschaftler. »Und dann aber muss es noch durch die halbe Stadt in unser Labor transportiert werden. Wir haben deshalb sogar schon überlegt, ob wir unseren Prüfstand nicht in unmittelbarer Nähe zum OP aufbauen sollten.«

Multizentrische Datenerhebung nötig

Auch für Schmitz-Rixen bedeutet die Datensammlung einen nicht zu unterschätzenden logistischen Aufwand. »Das greift erheblich in die Betriebsabläufe unserer Klinik ein«, weiß der Gefäßchirurg. »Mehr Untersuchungen, die meist außerhalb des Routinebetriebes gemacht werden müssen, der Patient muss beispielsweise über die Gewebeentnahme informiert werden und ihr zustimmen.« Besonders trifft das auf die Patienten mit gedeckten Perforationen des Aneurysmas zu, bei denen ja zudem die Zeit drängt, alles schnell gehen muss. »Manchmal hat der diensthabende Arzt dann nicht an die Einverständniserklärung gedacht, und dann können wir die Gewebeprobe nicht entnehmen, gehen uns diese Daten komplett verloren.« Ärgerlich, denn mit etwa 60 Aneurysmapatienten, die jährlich an der Universitätsklinik operiert werden, kann das Forscherduo auf keinen verzichten.

Aneurysma-Chirurgie im Wandel der Zeit

Schon im 19. Jahrhundert versuchten Ärzte, die tödliche Erweiterung der Hauptschlagader zu kurieren, indem sie das Gefäß abbanden. Das hatte Durchblutungsstörungen von Beinen und Bauchorganen zur Folge; kaum einer ihrer Patienten überlebte die gewagte Prozedur. Später wurde versucht, über Stromstöße das Blut im Aneurysma zur Gerinnung zu bringen, die Erweiterung wurde gerafft oder mit Zellophan ummantelt. Erst 1950 begann die Ära der modernen Aorten Chirurgie, indem die ausgeleierte Ader durch ein Leichengefäß ersetzt wurde. Die Überbrückung des Aneurysmas ist bis heute Standard, allerdings mit Polyestergerewebe oder expandiertem PTFE. Dafür stehen zwei Methoden zur Verfügung. Einerseits die Prothesenimplantation über eine offene Aneurysma-Reparatur (OAR), bei der der Bauchraum geöffnet wird und die erweiterte Aorta gut dargestellt werden kann. Daneben kann mit einem minimal-invasiven Eingriff über eine Punktion beider Leistenarterien auch ein endovaskulärer Stentgraft implantiert werden, der das Aneurysma von innen überbrückt (Endovaskuläre Aneurysma-Reparatur, EVAR). Diese Methode bedeutet zwar für den Patienten ein deutlich geringeres Operationstrauma und deshalb eine kürzere Rekonvaleszenz, setzt aber definierte Bedingungen wie beispielsweise eine nahezu normal weite Aorta oberhalb des Aneurysmas zu Verankerung der Stentprothese voraus. Bei Patienten mit rupturiertem Aneurysma und instabilen Kreislaufverhältnissen gilt die offene Operation als Goldstandard und Therapie der Wahl.

Der nächste Schritt wird deshalb eine multizentrische Datenerhebung sein.

Klinik trifft Labor

Trotzdem sind beide Wissenschaftler begeistert von den neuen Möglichkeiten, die diese Kooperation bietet. »Ärzte kommen ja sonst kaum mit Ingenieurwissenschaftlern in Kontakt«, so Schmitz-Rixen. »Aber in dieser Konstellation haben wir die Chance, dass wir gemeinsam schneller zu Ergebnissen kommen.« Als beispielsweise Silbers Studenten die Modellaneurysmen berechneten, hatten sie ein Riesenproblem, weil sie eine vermeintliche Abnormalität nicht zuordnen konnten. »Die Ingenieure vermuteten einen Rechenfehler«, erzählt der Mediziner, der mit seiner klinischen Erfahrung die Studenten auf die richtige Fährte brachte. »Tatsächlich war das der Abgang der Mesenterialarterie, die den Darm mit Blut versorgt.« Auch Silbers Interesse gilt seit vielen Jahren der Medizin, »da steckt eine riesige Datenfülle drin, die uns völlig neue Informationen über den menschlichen Körper und seine Fehlfunktionen oder Erkrankungen liefern kann.« Selbst wenn das Forscherduo noch Jahre mit der Aneurysmaforschung beschäftigt sein wird: Schon jetzt ist abzusehen, dass dies nicht ihr einziges gemeinsames Projekt bleiben wird. ◆

Literatur

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG), AWMF-Leitlinien-Register Nr. 004/014, *Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma*, letzte Überarbeitung 9/2008.

<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/004-014.htm>
B. Lowenfels, MD: *Famous Patients, Famous Operations, 2002 Part 3: The Case of the Scientist with a Pulsating Mass by Albert*, New York Medical College, Valhalla, New York, published online 06/14/2002 in Medscape Today. <http://www.medscape.com/viewarticle/436253>

Die Autorin

Dr. Eva Maria Siefert, 49, ist Ärztin und freiberufliche Medizinjournalistin. Sie teilt ihre Zeit zwischen Notfallmedizin und Berichterstattung für Zeitungen, Radio und Fernsehen.