





Die Lunge aus dem Computer

Neu entwickelte numerische Modelle helfen Ärzten, die künstliche Beatmung von Lungenkranken individuell anzupassen oder bei Blutgefäßdegenerationen das Risiko eines Risses vorherzusagen

Link

www.lnm.mw.tum.de

Allein in Deutschland werden jährlich etwa 16.000 Patienten wegen akuten Lungenversagens intensivmedizinisch betreut und künstlich beatmet. Hinzu kommen schwere Fälle der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen, typische Raucherkrankheiten. Auch Asthmatiker haben ein erhöhtes Risiko für Lungenversagen. Müssen Patienten mehrere Tage künstlich beatmet werden, sinkt die Überlebensrate auf unter 50 Prozent. Viele der überlebenden Patienten tragen schwere Lungenschäden davon und leiden ihr Leben lang unter den Folgen. Die behandelnden Ärzte stehen vor einem Dilemma: Viele Details der Lungenfunktion sind nicht bekannt. Eine genaue Steuerung der Beatmung ist daher kaum möglich. Aber: Ohne eine stabile Atmung kann auch das beste Ärzteteam einen Kranken nicht therapieren.

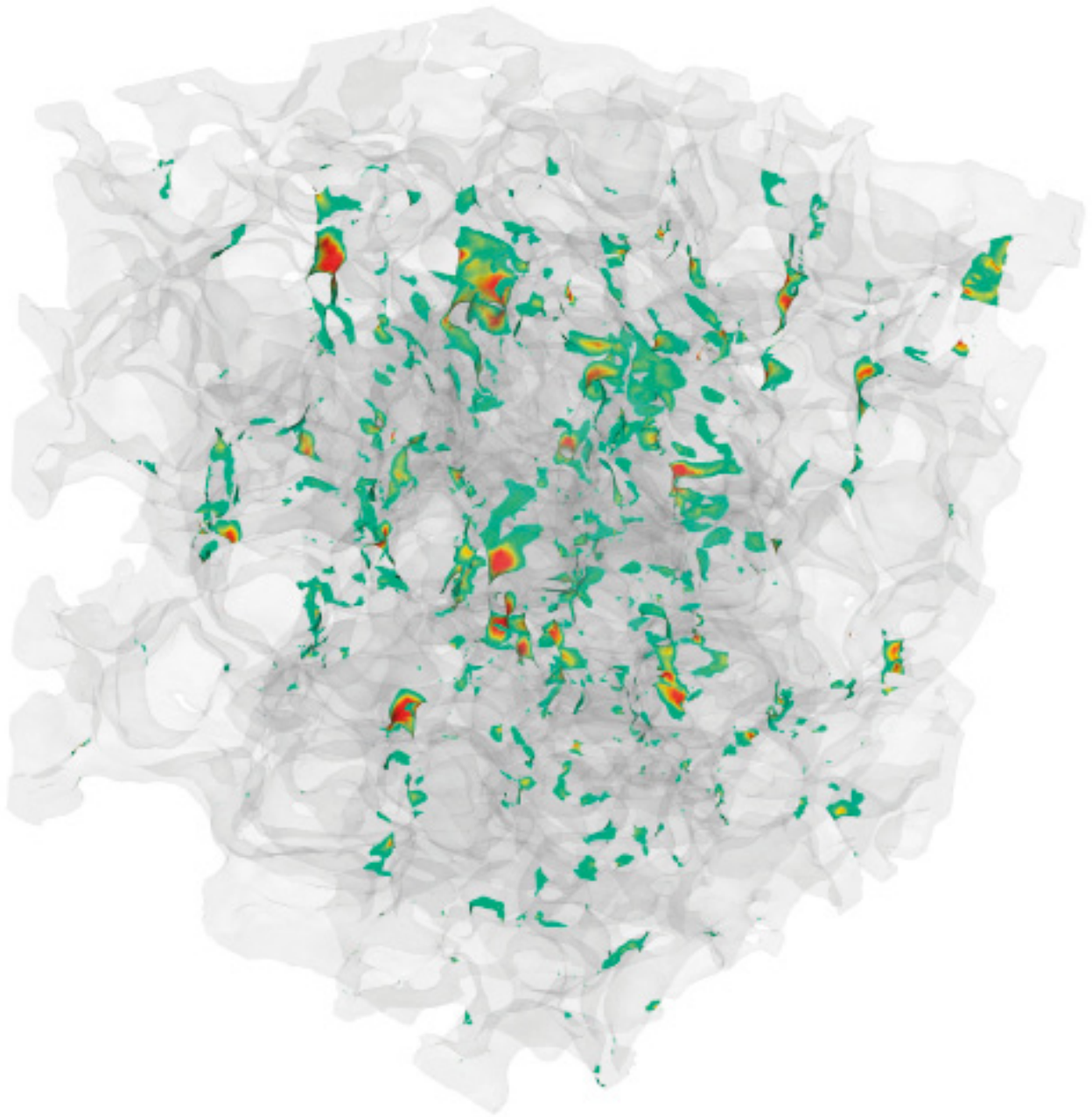
„Trotz modernster medizinischer Methoden, trotz morphologischer und histologischer Kenntnisse weiß die Medizin viel zu wenig über die Lunge und ihre genaue Funktionsweise“, erklärt Prof. Wolfgang Wall. Der Ingenieur, der im Bereich computerorientierte Biomechanik forscht, kennt sich mittlerweile aus: Er ist oft genug auf Intensivstationen gewesen, um die Probleme der Ärzte besser zu verstehen. Mit seinem Forscherteam am Lehrstuhl für Numerische Mechanik entwickelt er sogenannte protektive Beatmungsformen, die das Lungengewebe schonen sollen.

Eine künstliche Beatmung der Lunge ist generell ein Risiko, da die dabei auf die Lunge ausgeübte Beanspruchung in hohem Maße unphysiologisch ist. Wir versorgen uns mit dem lebenswichtigen Sauerstoff, indem unser Zwerchfell einen leichten Unterdruck erzeugt.

Schon drei bis fünf Millibar reichen, um die Luft in die Lunge strömen zu lassen. Anders als die natürliche Atmung erfolgt die künstliche Beatmung mit Überdruck. Nur wenige Sekunden hat der behandelnde Arzt, um anhand von Faustformeln die Ersteinstellung des Beatmungsgeräts festzulegen. Aus der Anzahl der Atemzüge pro Minute, dem Volumen jedes Atemzugs und dem Minimaldruck stellt er ein Beatmungsmuster zusammen. Referenz sind der Sauerstoff- und der Kohlendioxidgehalt im Blut. Sinkt der Gehalt an lebenswichtigem Sauerstoff ab, so dreht der Arzt weiter auf. Nicht selten wird dabei ein Spitzendruck von bis zu 50 Millibar erreicht. Auch wenn die Lunge darauf eigentlich nicht ausgelegt ist, verkraftet ein ansonsten gesunder Patient die künstliche Beatmung im Allgemeinen gut. Ganz anders sieht die Situation bei Patienten aus, die an einer Lungenerkrankung leiden. Ist die Lunge bereits geschädigt, kann die mechanische Überbeanspruchung zu schweren Entzündungsreaktionen und zum multiplen Organversagen führen. Dementsprechend ist die Sterblichkeitsrate dieser Patienten erschreckend hoch.

Die Wahl der Beatmungsstrategie ist also entscheidend. Doch welche Parameter sind zu verändern? Der Druck, das Volumen, die Luftströmungsfrequenz? Ein Fehler kann verheerende Folgen haben für den Patienten – bis hin zum Tod. Es gibt keine optimale Standardeinstellung, für jeden Menschen müssen die Parameter individuell eingestellt werden.

Mit über 300 Millionen Lungenbläschen, den sogenannten Alveolen, ist die innere Gesamtoberfläche der Lunge so groß wie eine mittlere Dreizimmerwohnung: etwa 80 Quadratmeter. Zum Vergleich: Die Oberfläche ►



Durch zu hohen Druck wird die Lunge bei der künstlichen Beatmung gedehnt – häufig ist die Dehnung so stark, dass es in den Wänden einzelner Lungenbläschen zu Entzündungsreaktionen kommt. Die Wissenschaftler interessieren sich daher nicht nur für die globale Dehnung der Lunge, sie wollen wissen, wo die „Hot Spots“ sind, an denen die dünne Wand der Lungenbläschen zu stark gedehnt wird. Ein sehr hochauflöstes Bild der Lunge konnten sie mit einem speziellen Computertomografen erstellen. Es zeigt die Schwammstruktur der Lungenbläschen (grau) und zugleich die Regionen, die bei einer Beatmung am stärksten gedehnt werden (rot)

der Haut misst nur knapp zwei Quadratmeter. Bis vor einigen Jahren glaubte man, dass die Lungenbläschen in den Alveolarsäckchen traubenartig um die respiratorischen Bronchiolen angeordnet sind (und in vielen Büchern steht das heute noch). Aus computertomografischen Aufnahmen wissen die Forscher, dass das Gewebe mehr einem Schwamm gleicht als einer Weinrebe mit ihren Früchten. Aber damit erschöpft sich dann auch schon bald das Wissen.

Wohin fließt die Luft beim Atmen?

Viele Fragen lassen sich derzeit nicht beantworten: wohin die Luft beim Atmen genau strömt, wie Luft, Gewebe und Flüssigkeitsfilm interagieren oder welche Spannungen auftreten. Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren sind meist statisch und können die dynamischen Vorgänge beim Ein- und Ausatmen nicht wiedergeben. Außerdem können diese Bilddaten niemals Aufschluss über die mechanische Beanspruchung im Gewebe geben. Diese Information ist jedoch für die Wahl der Beatmungsstrategie entscheidend. Ohne ein geeignetes Computermodell kommen Ärzte und Forscher nicht weiter. Genau daran arbeitet Walls Team.

Knapp sechs Jahre hat es gedauert, um die Funktionsweise des respiratorischen Organs zu verstehen und darauf basierend ein Modell aufzubauen. „Kein anderes Modell weltweit ist so leistungsfähig und komplex wie unseres“, sagt Wall. Es geht dabei um viel mehr als nur das Nachbilden von Daten, die experimentell gemessen wurden. Das TUM Modell zeigt erstmals realistisch die Interaktion der Luftströmung im gesamten Atemwegsbaum und der Deformation des Lungengewebes. Dabei werden im Gewebsmodell sowohl die einzelnen Bestandteile wie beispielsweise Kollagen und Elastin als auch der die Alveolen auskleidende Flüssigkeitsfilm berücksichtigt. „Das TUM Lungenmodell ermöglicht neue Einblicke in die Lungenmechanik auf mehreren räumlichen Skalen von grob (auf Organebene) bis fein (auf Ebene einzelner Lungenbläschen)“, erläutert Lena Yoshihara, die sich in ihrer Promotion intensiv diesen Fragestellungen gewidmet hat und nun die Lungenforschungen mit betreut. Und in engen interdisziplinären Kooperationen wird sogar die entscheidende Brücke hin zur biologischen Antwort des Systems (d. h. der Zellen) geschlagen. Auf diese Weise werden auch wesentliche Fragen der Mechanobiologie beantwortet – eines jungen Forschungsgebiets, das sich mit dem für lebende Systeme entscheidenden Wechselspiel zwischen Biologie und Mechanik beschäftigt.

Nun kann die Lunge aus dem Computer zeigen, was sie kann. Verschiedene Simulationen geben den Forschern nicht nur die Möglichkeit, ihre Theorien zu grundlegenden Zusammenhängen zu überprüfen und ihre Basis-

modelle abzusichern. Sie können ebenso Hypothesen zum Verhalten der Lunge aufstellen, mithilfe virtueller Experimente untersuchen, ob Erstere sich als richtig erweisen, und gegebenenfalls ihr Modell oder die Hypothese korrigieren. Langfristiges Ziel ist, Vorhersagen zu treffen, wie sich eine Erkrankung entwickelt oder eine bestimmte Intervention auswirkt. Diese Informationen sollen den Ärzten helfen, ihre schwer kranken Patienten besser versorgen zu können.

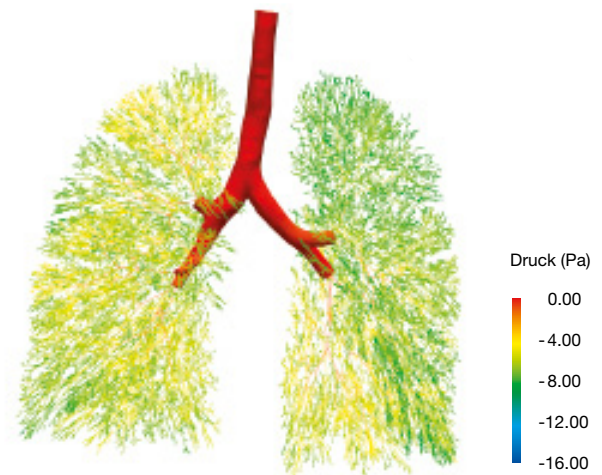
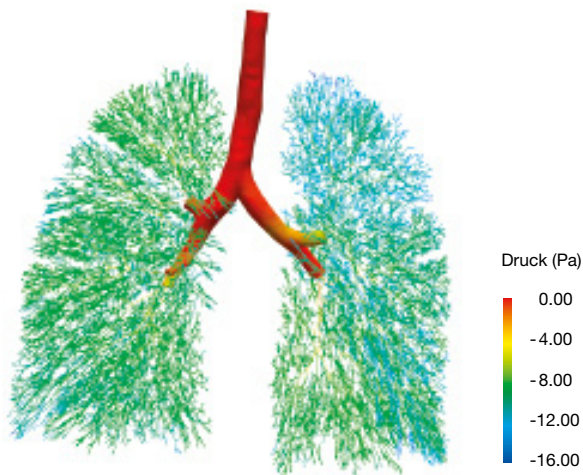
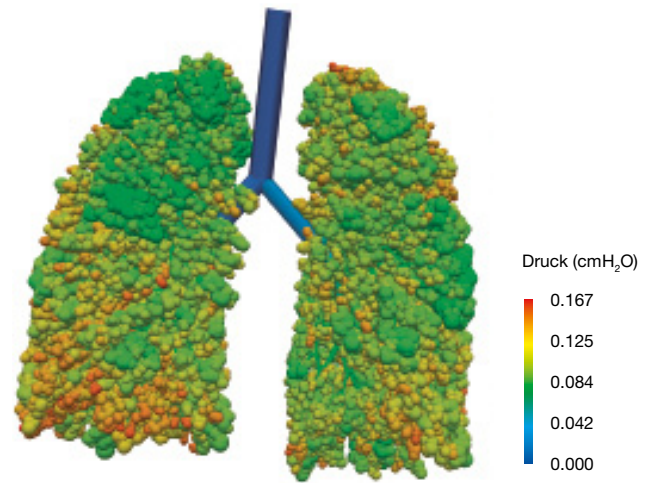
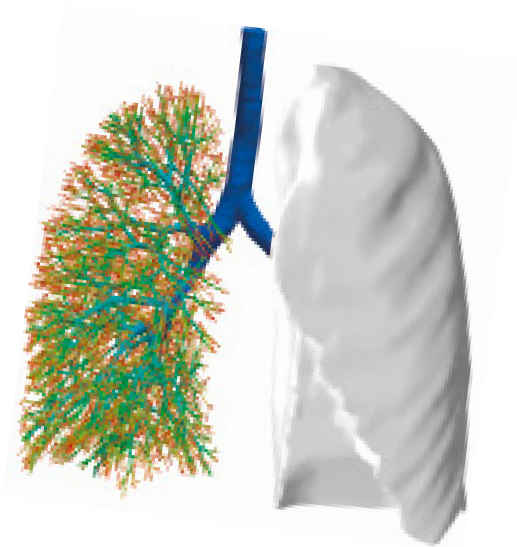
Für solche Simulationen müssen die Modelle zunächst entwickelt, sauber mathematisch formuliert und dann in ein Computerprogramm übersetzt werden. Dazu nutzt die Forschergruppe vor allem die sogenannte Finite-Elemente-Methode (FEM). Der Lehrstuhl hat dafür ein eigenes Forschungsprogramm entwickelt, eines der leistungsfähigsten weltweit, denn die notwendigen Software-Werkzeuge gibt es nicht als Standard zu kaufen.

„Anwendungsmotivierte Grundlagenforschung“ nennt Wolfgang Wall das und hat die gesamten, international viel beachteten Forschungsaktivitäten seines Lehrstuhls unter diese Vision gestellt. Forschungen, die sich von vielen Bereichen der klassischen Ingenieurdisziplinen (Luft- und Raumfahrt, Automotive etc.) nun eben bis hin zur Medizin, zur (Mechano-)Biologie, zur Chemie und zur Biophysik erstrecken. Und überall versuchen sie mit neuartigen Modellen, die innovativsten Fragestellungen in diesen Disziplinen zu lösen. Für den gebürtigen Salzburger steht fest: „Ich muss mich mit meiner Forschung dem Problem anpassen und nicht umgekehrt.“ Deshalb ist es auch im Bereich der Biomechanik bzw. des Biomedical Engineering das Wichtigste, das Organ genau und umfassend zu analysieren und auf den gewonnenen Erkenntnissen die Modelle aufzubauen. Das haben er und seine 30-köpfige Arbeitsgruppe getan, und zwar nicht nur bei der Lunge. Inzwischen sind sie in der interdisziplinären Zusammenarbeit mit Chirurgen, Biologen, Physikern und Nuklearmedizinern z. B. auch Fachleute für gefährliche Arterienverengungen (Aneurysmen) geworden.

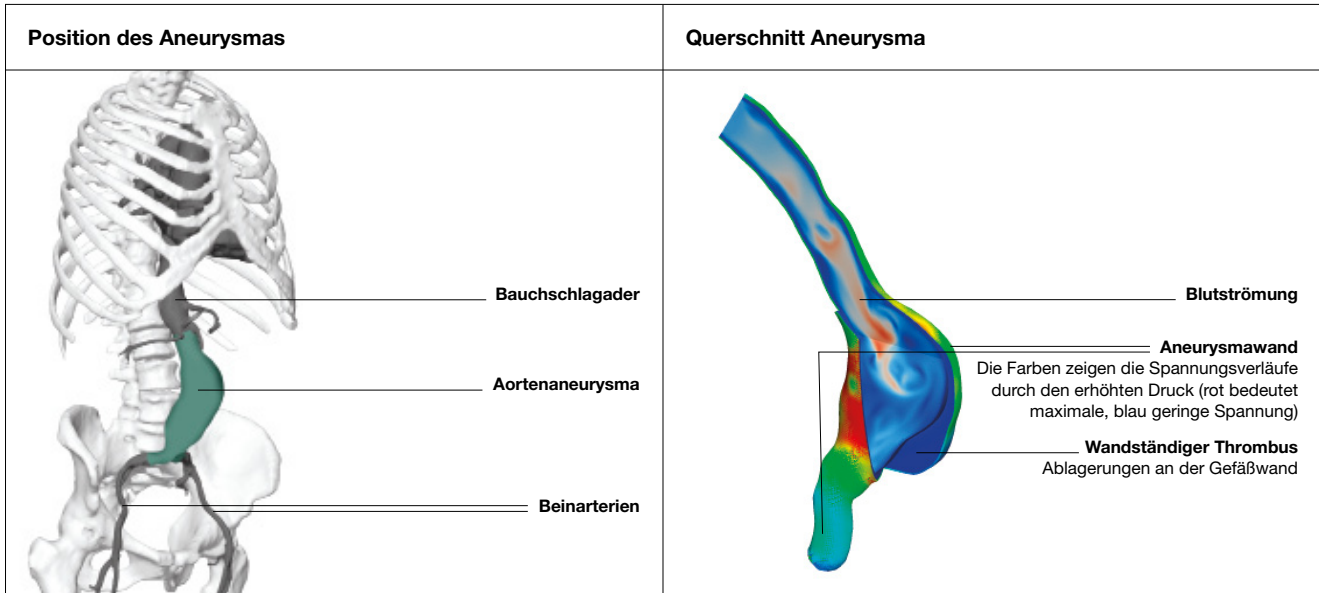
Degenerierte Arterien

Bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung weitet sich ein Blutgefäß an einer bestimmten Stelle auf. Häufig betroffen ist die Hauptschlagader (Aorta) in Brust- oder Bauchraum. Üblicherweise ist bei Erwachsenen der Durchmesser der Aorta zwischen knapp zwei bis drei Zentimeter. Wird dieses Maß überschritten, sprechen die Mediziner von einem Aneurysma. Im Bauchraum können solche Aussackungen bis zu zwölf Zentimeter Durchmesser erreichen.

Ein Aneurysma kann genetisch bedingt oder erworben sein. Bestimmte Faktoren erhöhen das Risiko, insbesondere Bluthochdruck, Rauchen und Arteriosklero- ➤



Mittels bildgebender Verfahren, hier Computertomografie, lässt sich die grobe Struktur der Lunge deutlich aufzeigen. Die Wissenschaftler wollen sich aber ein genaues Bild bis in die kleinsten Verästelungen der Lungenbläschen machen. Daher kombinieren sie die CT-Bilder mit ihren Computernmodellen zu einer detailgetreuen Ansicht (o.l., mit Darstellung eines Lungenflügels). So können die Forscher die Druckverteilung in den Lungenbläschen in verschiedenen Stadien der künstlichen Beatmung simulieren. Die vereinfachte Darstellung der Lungenbläschen am Ende der einzelnen Atemwege (u.r.) zeigt die Druckverteilung während der Ausatmung. Belastungsspitzen (rot) sind deutlich zu erkennen. Bei der Einatmung mit maximalem Einatemvolumen (u.l.) ist die Dehnung zunächst gering, bereits eine halbe Sekunde später zeigt sich, dass der Druck zunimmt (u.r.)



se („Gefäßverkalkung“). Diese Degeneration der Arterie ist deshalb tückisch, weil sie nicht immer Beschwerden verursacht. Wenn das Blutgefäß platzt, kommt aber meist jede Hilfe zu spät. 70 bis 90 Prozent der Betroffenen verbluten innerhalb weniger Minuten.

Werden Aneurysmen frühzeitig entdeckt, können sie operiert werden. Bislang gilt ein Durchmesser von fünfeinhalb Zentimetern als Kriterium für den Eingriff, der allerdings nicht ohne Risiko ist: Die Sterblichkeitsrate in Deutschland liegt durchschnittlich bei knapp fünf Prozent. „Der Grenzdurchmesser ist eine sehr grobe Marke“, meint Walls junger Kollege Prof. Michael Gee. Denn jedes Aneurysma hat seine eigene Geometrie, sie hängt von Wanddicke-, -aufbau und Grad der Degeneration ab, die bei jedem Patienten individuell ist.

Hinzu kommt, dass immer wieder als für eine OP zu klein eingestufte Aneurysmen reißen und andererseits spät entdeckte, sehr große Aneurysmen offensichtlich über Jahre stabil bleiben können. Daher hat der Lehrstuhl für Numerische Mechanik in einem interdisziplinären Projekt im Rahmen der International Graduate School of Science and Engineering (IGSSE) begonnen, ein Vorhersagemodell zu erarbeiten, mit dem sich das individuelle Risiko eines Patienten berechnen lässt. Hierbei stehen der Blutdruck und die Arterienwand im Blickpunkt: Wie verteilt sich die Spannung, wie fest ist das Gewebe, was sind die durch die Spannung ausgelösten biologischen Umbauprozesse, wann reißt das Aneurysma?

Die Forscher nutzen Aufnahmen aus der medizinischen Bildgebung, anhand derer sie unterschiedliche Aneurysmen-Formen und Wanddicken rekonstruieren und als Basis für eine numerische Simulation verwenden.

Sie bilden im Computer die Druckbelastung des Gefäßes nach und können sehen, wo die Spannungen in der Arterienwand besonders hoch sind. Das Besondere ist, dass es dem TUM Team gelungen ist, ein Modell zu entwickeln, welches die tatsächliche Komplexität erfasst. Weitere Erkenntnisse liefert die bildgebende Diagnostik. Kombinierte PET-/CT-Aufnahmen der Patienten (Positronen-Emissions-Tomografie, Computertomografie) zeigen, in welchen Bereichen der Arterie entzündliche Vorgänge oder Umbauprozesse stattfinden. Die Wissenschaftler interessiert dabei: Korreliert die erhöhte Stoffwechselaktivität mit den mechanischen Eigenschaften der Arterienwand? „Sollte das der Fall sein, wäre dies ein wichtiger Schritt in Richtung eines ganzheitlichen Modells, das die Interaktion zwischen Biologie und Mechanik von Blutgefäßen berücksichtigt“, betont Gee.

Um statistische Aussagen machen zu können, sind die Wissenschaftler auf eine große Zahl von Patienten angewiesen. Hier ist die Zusammenarbeit mit der Gefäßchirurgie am Klinikum rechts der Isar von Bedeutung, die sich auf die Behandlung von Bauchaorten-Aneurysmen spezialisiert hat. Wolfgang Wall ist sehr froh über diese enge Kooperation, in der die nächsten Fragestellungen schon anstehen: Gelingt es den Forschern, die Interaktion zwischen Blutfluss und Arterienwand herauszuarbeiten, dann könnten sie den Operateuren auch beim Anlegen von Gefäßprothesen (sogenannten Stents) helfen: Die Größe des Stents ließe sich besser bestimmen und die Langzeithaltbarkeit dieser Prothese verbessern. Der Vorteil: Der Stent wird nicht so leicht undicht, weil er verrutscht ist – und den Patienten würde somit eine weitere riskante Operation erspart. *Evdoxia Tsakiridou*

Der Moment, in dem die Technik von heute
die Forscher von morgen begeistert.

Für diesen Moment arbeiten wir.



// FASZINATION
MADE BY CARL ZEISS

Innovative Köpfe legen Wert auf eine gute Ausbildung. Carl Zeiss auch.
Bildung ist der erste Schritt zu einer erfolgreichen Bewerbung.

www.zeiss.de



We make it visible.