

# Wachstumsmodellierung von Aneurysmen der Bauchaorta

Neue Erkenntnisse/Methoden eines NIH-Projekts in der Biomechanik an der TU Graz mit gesellschaftlichen Auswirkungen

## Growth Modeling of Abdominal Aortic Aneurysms

New Knowledge/Techniques obtained from an NIH-Project in Biomechanics at TU Graz with Societal Implications

Gerhard A. Holzapfel, Arturo Valentin

**Das Institut für Biomechanik der TU Graz ist ein Partner in einem Projekt des American National Institutes of Health (NIH) zum Thema „Biomechanical simulation of evolving aortic aneurysms for designing intervention“, das am 1. März 2009 gestartet ist. Gemeinsam mit Wissenschaftlern der Yale University, Stanford University und der University of Pittsburgh entwickelt das Institut für Biomechanik verfeinerte Theorien und Berechnungswerkzeuge, die mit der Fähigkeit ausgestattet sind, das Wachstum und die Veränderungen von Bauchortenaneurysmen über eine Zeitperiode zu studieren.**

### Zweck

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führenden Ursachen von Morbidität und Sterblichkeit in der westlichen Welt. Bauchortenaneurysmen (AAA) repräsentieren eine wichtige Klasse von kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Aneurysmen befinden sich im Aortensegment unterhalb der Nierenarterien. AAA entwickeln sich im Laufe von mehreren Jahren und sind am häufigsten in Menschen anzutreffen, die rauchen, was bezeichnend für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Das Vorkommen von AAA ist in Europas älter werdender Bevölkerung im Steigen begriffen, mit der höchsten Rate für Männer älter als 65 Jahre. Wenn ein AAA identifiziert ist, muss die Klinkerin/der Kliniker nach einer passenden Vorgehensweise entscheiden und die Wahrscheinlichkeit eines katastrophalen Versagens (Ruptur) abschätzen. Auffallend ist, dass 90 % der Patientinnen und Patienten mit einem rupturierten AAA nicht überleben. Forschende, Ingenieurinnen/Ingenieure sowie medizinische Expertinnen/Experten versuchen im Detail zu verstehen, wie diese Erkrankung entsteht und sich weiterentwickelt, und sie hoffen, dann die erworbenen Erkenntnisse in die Klinik einzubringen, um verbesserte Präventivbehandlungen und Interventionen zu entwickeln. Als In-

*The Institute of Biomechanics at Graz University of Technology is one cooperating partner in a project of the American National Institutes of Health (NIH) on “Biomechanical simulation of evolving aortic aneurysms for designing intervention”, commenced on March 1, 2009. Together with researchers from Yale University, Stanford University and the University of Pittsburgh researchers at the Institute of Biomechanics are developing refined theoretical and computational tools equipped with the capability to study how abdominal aortic aneurysms grow and change over time.*

### Purpose

Collectively, cardiovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality in the western world. Abdominal aortic aneurysms (AAA) represent one important category of arterial disease. These aneurysms are typically located in the aortic segment below the renal arteries, which supply blood to the kidneys. As is typical with cardiovascular diseases, AAA develop over the course of several years and are most common in individuals who smoke. The occurrence of AAA is rising within Europe's aging population, with the highest rates affecting males older than 65 years. Once an abdominal aneurysm is identified, the clinician must decide on an appropriate course of action, estimating the probability of a catastrophic rupture. Strikingly, 90% of patients with ruptured AAA do not survive. Scientists, engineers, and medical professionals strive to understand the details of how this complex disease initiates and progresses and hope to apply their understanding to develop improved preventive and interventional treatments. As engineers, our task is to apply the tools of mechanics, develop theoretical and computational tools to study how AAA grow and change.



Gerhard A. Holzapfel ist Professor für Biomechanik an der TU Graz, Adjunct Professor am Royal Institute of Technology (KTH) in Stockholm und Gastprofessor an der University of Glasgow. Seine Forschungsschwerpunkte umfassen mitunter die experimentelle und numerische Biomechanik, Analysen von Wachstum und Remodellierung, Arterienmechanik (atherosklerotische Läsionen, Aneurysmen). Von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften erhielt Holzapfel den Erwin Schrödinger Preis 2011 für sein Lebenswerk.

Gerhard A. Holzapfel is Professor of Biomechanics at TU Graz, Adjunct Professor at the Royal Institute of Technology (KTH) in Stockholm, and Visiting Professor at the University of Glasgow. The focus of his research embraces experimental and computational biomechanics; analyses of growth and remodeling; arterial mechanics (atherosclerotic plaques, aneurysms). Holzapfel received the Erwin Schrödinger Prize 2011 from the Austrian Academy of Sciences for his lifetime achievements.



Arturo Valentin promovierte am  
Laboratorium für Kontinuums-  
biomechanik, Texas A&M  
University, USA, im Jänner 2009.

Seither ist er Postdoc am Institut  
für Biomechanik der TU Graz.

Sein Interesse liegt in den  
biologischen Veränderungen  
lebender Gewebe sowie deren  
unterschiedlichen Wachstums-  
und Remodellierungsreaktionen  
auf mechanische Lasten und  
chemische Stimulationen. Ein  
weiteres Interesse ist die  
Entwicklung von geeigneten  
Modellen.

Arturo Valentin graduated from  
the Continuum Biomechanics  
Laboratory, Texas A&M  
University, USA, in January  
2009. Since then he is a  
Post-doc at the Institute of  
Biomechanics, Graz University of  
Technology. His interest is in the  
evolving nature of living tissues  
exhibiting diverse growth and  
remodeling responses to  
mechanical loading and chemical  
stimuli and also in the develop-  
ment of appropriate models.

genieurinnen und Ingenieure ist es unsere Aufga-  
be, die Prinzipien der Mechanik anzuwenden, um  
theoretische und numerische Werkzeuge mit dem  
Ziel zu entwickeln, das Wachstum und die Verän-  
derungen von AAA zu studieren.

### Herausforderungen

Gesunde Arterien sind im mechanischen und  
chemischen Gleichgewicht. Die Entstehung und  
der Verlauf von AAA sind charakterisiert durch  
eine Verminderung der glatten Muskelzellen, ei-  
nen schrittweisen Verlust von Elastin und eine  
chronische Entzündung der Arterienwand. Dieser  
Verlauf beinhaltet, neben anderen, proinflamma-  
torische Zytokine, Atherosklerose, oxidative und  
mechanische Spannung (Abb. 1). Unausgeglichen-  
heiten im Gewebsaustausch spielen daher  
wichtige Rollen in der Entstehung und im Wachs-  
tum von AAA. Deshalb müssen mechanische Mo-  
delle veränderliche Produktionsraten und Mate-  
rialabbau innerhalb der Aortenwand berücksichti-  
gen. Mechanische Kräfte und Spannungen sind  
dabei entscheidende Faktoren für AAA-Rupturen.  
Es ist auch bekannt, dass mechanische Lasten  
ein Parameter sind, der angibt, wie Aneurysmen  
wachsen. Frühere Arbeiten haben sich auf ver-  
einfachte Geometrien konzentriert, doch realisti-  
sche AAA besitzen komplexe Geometrien. Diese  
Herausforderungen erfordern einen interdisziplinä-  
ren Zugang. Sie haben eine breitere theoretische  
Behandlung bewirkt, die sich den zahlrei-  
chen Aspekten der AAA-Entwicklung widmet.

### Projektziele

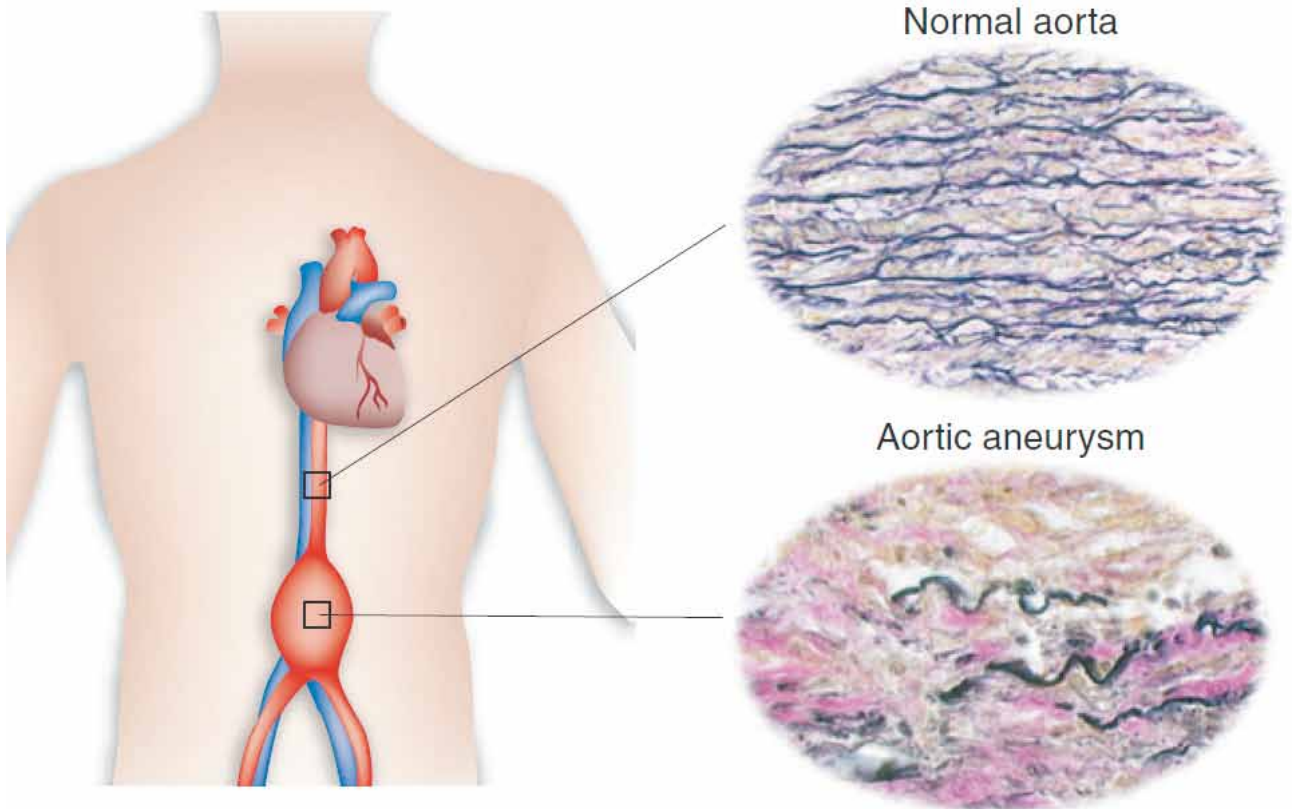
Unser Ziel ist die Entwicklung der nächsten Ge-  
neration von voraussagenden biomedizinischen  
Modellen, die in der Lage sind, arterielles Ge-  
webswachstum und Veränderungen über die Zeit  
zu berücksichtigen. Dieses Ziel erfordert erwei-  
terte Ingenieursmethoden, um jene zellulären  
und biochemischen Prozesse zu berücksichtigen,

### Challenges

Healthy arteries undergo a constant process of  
maintenance. However, the process of AAA for-  
mation is characterized by a decrease in smooth  
muscle cells, a progressive loss of elastin and a  
chronic inflammation of the aortic wall. This pro-  
cess includes, among others, proinflammatory cy-  
tokines, atherosclerosis, oxidative and mechani-  
cal stress, see Figure 1. Imbalances in tissue re-  
placement thus play key roles in AAA formation  
and growth. Because of this, mechanical models  
must account for the changing rates of production  
and removal of material within the aortic wall.  
Naturally, mechanical forces and stresses are  
crucial factors in the rupture of AAA. It is also well  
understood that mechanical loads affect how an-  
eurysms grow and change over time. Additionally,  
AAA are complex pathologies which include  
atherosclerotic plaques and altered biochemical  
processes which work together to guide the pro-  
gression of the disease. Prior work has focused on  
simplified geometries, but real AAAs possess com-  
plex geometries. This formidable set of challeng-  
es requires a truly interdisciplinary approach, and  
has prompted broader theoretical treatments to  
address the many aspects of AAA development.

### Project Goals

Our goal is to develop the next generation of pre-  
dictive biomedical models which can account for  
how arterial tissues grow and change over time.  
This objective requires extending standard engi-  
neering techniques to account for cellular and  
biochemical processes which govern arterial  
pathologies. The resulting tools can then be used  
to computationally study the coupled mechano-  
biological processes via the testing competing  
hypotheses. Ultimately, these new techniques  
and elucidations will enhance our ability to predict  
the likelihood of AAA formation, rupture, and re-  
sponses to treatments. This project is supported



die arterielle Pathologien lenken. Die resultierenden Werkzeuge können dann verwendet werden, um gekoppelte mechanobiologische Prozesse numerisch zu studieren. Diese neuen Techniken und Erklärungen werden schließlich unsere Möglichkeiten erweitern, um die Wahrscheinlichkeit einer AAA-Entstehung, Ruptur und die Reaktionen auf Behandlungen besser einzuschätzen. Dieses Projekt ist vom National Institute of Health (NIH) unterstützt (eine Behörde des US Departments of Health and Human Services) und es läuft in Zusammenarbeit mit den US National Centers for Biomedical Computing, im Speziellen mit „Symbios (Advancing Physics-Based Simulation of Biological Structures)“ der Stanford University:

► [symbios.stanford.edu](http://symbios.stanford.edu)

### Neue Erkenntnisse/Methoden

Unter Verwendung von neuartigen theoretischen Zugängen und integrierten mathematischen Modellen der wichtigen biochemischen Prozesse, die in der AAA-Entwicklung involviert sind, hat unsere Forschungsgruppe ein allgemeines finites Elemente-System für arterielles Wachstum und für Remodellierung in drei Dimensionen entwickelt. Dieses flexible und leistungsstarke Werkzeug verwendet Konzepte aus den Gebieten des Maschinenbaus, der Zell- und Matrixbiologie, um verändernde arterielle Zusammensetzungen und Geometrien vorherzusagen. Abbildung 2 zeigt eine Kopplung zwischen dem Blut und der Arteri-

by the National Institutes of Health (NIH, which is an authority of the US Department of Health and Human Services) via collaborations with the US National Centers for Biomedical Computing, in particular the center “Symbios (Advancing Physics-Based Simulation of Biological Structures)” at Stanford University:

► [symbios.stanford.edu](http://symbios.stanford.edu)

### New Knowledge/Techniques

Using a novel theoretical approach and integrating mathematical models of the important biochemical processes involved in AAA formation, our group has developed a general finite element framework for arterial growth and remodeling in three dimensions. This flexible and powerful tool applies concepts from the fields of mechanical engineering, and cell and matrix biology to predict evolving arterial compositions and geometries, while facilitating the testing of associated competing hypotheses. Figure 2 shows the coupling between the fluid (blood) and the solid (arterial wall), and the growth and remodeling of an aorta with a growing aneurysm. Having developed this fully three-dimensional finite element model of arterial growth and remodeling, our group is engaged in ongoing work towards a computational model of AAA.

### Societal Implications

Contemporary translational research promises to deliver the results of basic academic research to

*Abb. 1: Der Prozess der AAA-Entwicklung wird durch proinflammatorische Zytokine, Atherosklerose, oxidative und mechanische Spannung begleitet. Die Entstehung und der Verlauf von Bauchaortenaneurysmen sind durch eine Verminderung der glatten Muskelzellen und einen schrittweisen Verlust von Elastin (ein elastisches Protein) charakterisiert; von Nature Medicine 11:1279-1281, (2005).*

*Fig. 1: Process of AAA formation includes proinflammatory cytokines, atherosclerosis, oxidative and mechanical stress. AAA formation is characterized by a decrease in smooth muscle cells and a progressive loss of elastin (an elastic protein); from Nature Medicine 11:1279-1281, (2005).*



# Arterial Fluid-Structure Interaction

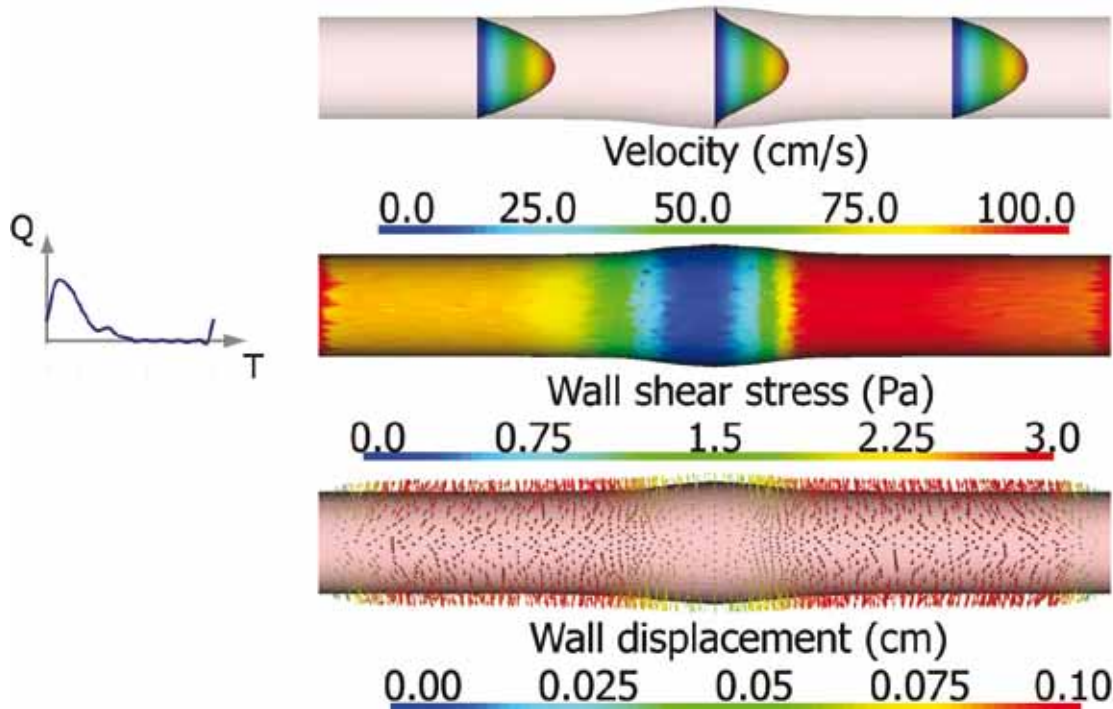


Abb. 2: Kopplung zwischen Blut und Arterienwand und dem Wachstum und der Remodellierung einer Aorta mit wachsendem Aneurysma. Die Abbildung zeigt Geschwindigkeit (cm/s), Wandschubspannung (Pa) und Wandverschiebung (cm) entlang der Aorta; modifiziert von Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 198:3583–3602, (2009).

Fig. 2: Coupling between the blood and the arterial wall, and the growth and remodeling of an aorta with a growing aneurysm.

The figure displays velocity (cm/s), wall shear stress (Pa) and wall displacement (cm) along the aorta; modified from Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. 198:3583–3602, (2009).

enwand und dem Wachstum und der Remodellierung einer Aorta mit wachsendem Aneurysma. Nach der Entwicklung dieses „dreidimensionalen finiten Elemente-Modells“ für arterielles Wachstum und für Remodellierung ist unsere Arbeitsgruppe nun mit weiterer Arbeit in Richtung eines numerischen Modells für AAA beschäftigt.

## Gesellschaftliche Auswirkungen

Gegenwärtige translationale Forschung verspricht, die Ergebnisse von akademischer Grundlagenforschung an die Adresse der klinischen Praktikerinnen/Praktiker sowie Patientinnen/Patienten zu liefern und diverse Spezialistinnen/Spezialisten in kollaborativen Arbeitsgruppen zusammenzubringen. Ingenieurinnen/Ingenieure spielen dabei eine wichtige Rolle, die Kluft zwischen Biologinnen/Biologen und Klinikerinnen/Klinikern zu überbrücken. Computermodelle sind verantwortlich für beträchtlichen Fortschritt und besitzen große Hoffnungen in der Aufklärung von komplexen biomechanischen Systemen. Die sich ergebenden konzeptionellen und methodischen Fortschritte werden viele Anwendungen in den Bioingenieurwissenschaften finden. Wir erwarten, dass dieses vorgeschlagene Modellierungssystem sich weiter entwickeln wird und dass diese Weiterentwicklungen schließlich helfen werden, die dringend notwendigen verbesserten Behandlungen und Interventionen für kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln.

the world of clinical practitioners and patients by bringing together diverse specialists in dynamic collaborative environments. Engineers play important roles in bridging the gap between biologists and clinicians. Computational models have borne considerable progress and hold great promise in the elucidation of complex biomechanical systems. The resulting conceptual and methodological advancements will find many applications in bioengineering. We expect that this modeling framework will continue to improve, and that those enhancements will ultimately help address the pressing need to develop improved treatments and interventions for cardiovascular diseases.