

Michael Johannes Schöll
Dr. sc. Hum.

**Experimentell ausgelöste elektrische Streudepolarisationen im gyrenzephalen Tiermodell –
Messmethoden, Intervention, Analyse**

Fach: Medizinische Biometrie und Informatik
Doktorvater: Prof. Dr. Hartmut Dickhaus

Wird Gewebe des Kortex im Gehirn von Tieren oder Menschen geschädigt, treten danach in vielen Fällen Streudepolarisationen (SDs) auf. Das sind Wellen vollständiger Depolarisation (das elektrische Ruhepotential der betroffenen Zellen geht gegen Null), die sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 2–7 mm/min entlang des Kortex ausbreiten. Nach aktuellem Wissensstand kann gesundes, ausreichend versorgtes Gewebe die dadurch verursachte metabolische Belastung kompensieren, indem an den betroffenen Stellen der Blutfluss vorübergehend (für 2–10 Minuten) erhöht wird (*normoxische* hämodynamische Antwort). In vorgeschädigtem Gewebe, beispielsweise in den Randzonen eines Infarktes, findet aus bisher noch unbekanntem Grund stattdessen eine Verringerung des Blutflusses statt (*inverse* hämodynamische Antwort). Diese inverse Antwort könnte der Grund für Sekundärschädigungen sein, die häufig Stunden oder Tage nach der Primärschädigung auftreten.

Um neue Therapiestrategien entwickeln zu können, wäre es von großem Interesse, die durch SDs verursachten Veränderungen der Durchblutung im Bereich kortikaler Schädigungen messen zu können. Im Tierversuch, an einem freigelegten Gehirn, ist dies durch Bildgebung intrinsischer optischer Signale (*intrinsic optical signal imaging*/IOSI) möglich. Dazu wird mithilfe einer Kamera und eines optischen Bandpass-Filters eine Bildserie aufgenommen. Messungen am Schwein sind Messungen an Nagern vorzuziehen, denn dessen gyrenzephaler Gehirnstrukturaufbau weist größere Ähnlichkeiten zum menschlichen Gehirn auf und erlaubt daher einen besseren Transfer der Ergebnisse. Allerdings ergeben sich mit zunehmender Größe des untersuchten Gehirns zunehmend stärkere Bewegungsartefakte, bedingt durch Beatmung, Herzschlag und im Versuchsverlauf auftretende Hirnschwellung. Diese Bewegungsartefakte vermindern die Auflösung sowie das Signal-Rausch-Verhältnis der gewonnenen IOSI-Daten und erschweren die Auswertung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ein Verfahren zur Kompensation von Bewegungsartefakten und eine softwaregestützte Methode zur Analyse der von SDs verursachten Durchblutungsänderungen entwickelt. Dadurch konnten Ergebnisse auf dem ganzen sichtbaren Bereich des Kortex mit hoher Auflösung und im Vergleich mit anderen Methoden sehr gutem Signal-Rausch-Verhältnis gewonnen werden.

Die Bewegungskompensation von IOSI basiert darauf, die aufgenommene Bildserie auf ein manuell ausgewähltes Referenzbild zu registrieren. Dazu wird zunächst eine affine, landmarkenbasierte Registrierung und anschließend, auf einer hochpassgefilterten Version der Bilder, eine elastische Registrierung ausgeführt. Auf diese Weise lassen sich Bewegungen exakt und robust ausgleichen. Das zum Vergleich angewendete etablierte Verfahren Laser-Speckle-Flowmetry (LSF) zeigte eine hohe Übereinstimmung zu IOSI. Als Vorteile des bewegungskompensierten IOSI zeigten sich eine deutlich höhere örtliche Auflösung und eine annähernd vollständige Kompensation von Bewegungsartefakten, was bei LSF aufgrund des Aufnahmeprinzips nicht möglich ist.

Mit Hilfe des bewegungskompensierten IOSI wurde die Wirkung transkranieller Magnetstimulation (TMS) auf SDs untersucht. Es konnte allerdings kein Einfluss von TMS auf SDs gezeigt werden. Die gewonnenen Daten erlauben jedoch eine Charakterisierung der hämodynamischen Antwort auf SDs mit allen bisher bekannten Komponenten: Hypoämie, Hyperämie, Oligämie, Low Frequency Vascular Fluctuations und Modulation der Pulswelle. Dabei zeigte sich im Versuchsverlauf mit

zunehmender Versuchsdauer ein genereller Trend zu inversen, als schädlich angenommenen Blutflussantworten.

Aufgrund einer Kooperation mit dem Institut für Mikrosystemtechnik Freiburg war es möglich, bei vier Tieren eine neuartige, vollständig transparente Elektrokortikographie (ECoG)-Elektrode zu testen, die eine Messung von ECoG und IOSI am exakt gleichen Ort erlaubte. Dabei konnte gezeigt werden, dass IOSI- mit ECoG-Daten gut übereinstimmen. Allerdings zeigte sich auch, dass die Veränderungen sowohl der intrinsischen Signale als auch der elektrischen Potentiale bis etwa 1–2 mm entfernt von der verursachenden SD gemessen werden konnten. Ob dies auf tatsächlichen Veränderungen der zugrundeliegenden physiologischen Parameter beruht oder auf eine Unschärfe der Messmethoden zurückzuführen ist, kann aus den vorliegenden Daten nicht geschlossen werden. Dieses Ergebnis zeigt jedoch, dass bei der Interpretation von Messergebnissen, insbesondere von Punktmessungen, behutsames Vorgehen gefordert ist.

Bei drei weiteren Versuchen wurde das bewegungskompensierte IOSI angewendet, um die Entwicklung von SDs in einem ischämischen Schlaganfall-Modell bei Schweinen zu untersuchen. Die drei Zonen des nicht betroffenen Gewebes, des teilweise betroffenen Gewebes (Penumbra) und des bereits nekrotischen Gewebes (Core) unterschieden sich deutlich in ihren optischen und in ihren hämodynamischen Eigenschaften. Mit dem bewegungskompensierten IOSI kann deshalb die Wirkung möglicher therapeutischer Interventionen auf SDs und die neuronale Entwicklung beobachtet werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit den entwickelten Verfahren valide Messungen der Hämodynamik im Kortex mit sehr gutem Signal-Rausch-Verhältnis möglich sind. Die entwickelte Methodik und die dafür notwendige umfangreiche Software zur quantitativen Analyse der großen Datenmengen haben sich in den durchgeführten Experimenten bewährt und erlauben eine effiziente Analyse mit hohem Aussagewert. Sie können bei der weiteren Erforschung wirksamer Therapiemaßnahmen zur Begrenzung von sekundären Hirnschädigungen eingesetzt werden.