

Forschungsschwerpunkte – Dr.-Ing. Silvia Budday

Meine Forschung zielt darauf ab, mikromechanische Modelle für Gehirngewebe zu entwickeln, die es ermöglichen, das Gehirn noch besser zu verstehen, Krankheiten früher zu diagnostizieren und Behandlungsmethoden zu optimieren.

Die Entwicklung und Funktion des Gehirns wurde lange Zeit rein aus der Perspektive der Neurowissenschaften und Medizin betrachtet. Neueste Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass physikalische Kräfte und mechanische Eigenschaften eine entscheidende Rolle für die strukturelle und funktionale Entwicklung des Gehirns und insbesondere für die Gehirnfaltung spielen. Die charakteristisch gefaltete Oberfläche ist ein wichtiges Merkmal des Gehirns höher entwickelter Säugetiere und steht in engem Zusammenhang mit der Hirnfunktion. So dient das Faltungsmuster als wertvoller Indikator für gesunde und pathologische Gehirnentwicklung, zum Beispiel bei Krankheiten wie Epilepsie. Schon vor etwa einem Jahrhundert kam der Verdacht auf, dass physikalische Kräfte eine mögliche Ursache der Kortexfaltung, also der Faltung der äußeren Schichten, sind. Allerdings haben Unklarheiten bezüglich widersprüchlicher Hypothesen weiteren Fortschritt lange verhindert. Durch die gleichzeitige Betrachtung der biologischen Vorgänge auf Zellebene und der strukturellen Entwicklung auf Organebene gelang es uns, ein mechanisches Modell zu entwickeln, das die Gehirnentwicklung und insbesondere auch die Kortexfaltung am Computer vorhersagen kann. Dieses Simulationsmodell basiert auf der Theorie der nichtlinearen Kontinuumsmechanik, die es ermöglicht, das höchst komplexe und nichtlineare Problem der Gehirnentwicklung in Gleichungen zu fassen. Das Modell erlaubt es, den Zusammenhang zwischen zellulären Prozessen und der Gehirnfaltung prädikativ zu verstehen. Es bringt so die schon bekannten Veränderungen auf Zellebene bei gewissen Krankheiten mit der makroskopischen Entwicklung der Hirnstruktur und lokalen mechanischen Eigenschaften in Zusammenhang.

Für die Erstellung realistischer Simulationsmodelle ist es essenziell, das zeitabhängige mechanische Verhalten von Gehirngewebe unter dreidimensionalen großen Verformungen durch geeignete mathematische Modelle zu beschreiben und diese mithilfe experimenteller Daten zu kalibrieren. Dies stellt jedoch eine besondere Herausforderung dar, da Gehirngewebe extrem weich und biomechanisch nur schwer zu testen ist. Bisherige Werte in der Literatur waren zum Teil unzuverlässig und variierten stark aufgrund des enormen Einflusses der gewählten Testbedingungen.

Durch die geeignete Kombination von Experiment, Modellierung und Simulation gelang es uns, diese ultraweiche Materialklasse mechanisch zu charakterisieren und sie so in übersichtlicher und nachvollziehbarer Weise für Simulationen zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck entwickelt meine Gruppe innovative Testmethoden, um das mechanische Verhalten von menschlichem und tierischem Gehirngewebe, aber auch von künstlichen Ersatzmaterialien, über mehrere Zeit- und Längenskalen hinweg zu untersuchen. Dafür arbeiten wir eng mit der Anatomie und den Lehrstühlen für Biomaterialien und Biophysik zusammen. Hierbei wird auch die Mikrostruktur getesteter Proben analysiert – unter Berücksichtigung zellulärer, aber auch extrazellulärer Komponenten –, um das komplexe Zusammenspiel von Mikrostruktur, Mechanik und Hirnfunktion zu verstehen. Weiterhin können die Experimente aufzeigen, wie sich Mikrostruktur und Mechanik des Gewebes über die Zeit verändern, zum Beispiel während der Entwicklung, aufgrund von Krankheit oder durch Einwirkung mechanischer Kräfte.

Auf Basis der generierten experimentellen Daten werden dann mechanische Modelle entwickelt, die das regionsabhängige Verhalten von Gehirngewebe beschreiben. Zusätzlich wird es möglich, Veränderungen während der Entwicklung, durch Homöostase oder durch Krankheit, zum Beispiel bei Alzheimer, Parkinson oder Multipler Sklerose, nur auf Basis bekannter Mikrostrukturveränderungen vorherzusagen. Somit können wertvolle mechanische Biomarker identifiziert werden. Die Modellierung extrem weicher Gewebe und Hydrogele im Abgleich mit experimentellen Befunden ist sowohl für die Biomechanik als auch für die Neuromedizin und Arbeiten im Bereich des Tissue Engineerings und der Biofabrikation von größter Bedeutung.

Durch die Implementierung der Modelle innerhalb einer Finite-Elemente-Umgebung werden klinisch relevante Fragestellungen durch rechnergestützte Simulationen untersucht. Die Simulationsumgebung ermöglicht es außerdem, am Computer Hypothesen zu testen, was ansonsten mühsame und ethisch kritische Tier- und Menschenversuche erfordern würde. Das Simulationsmodell der Gehirnfaltung liefert zum Beispiel die Erklärung, warum Tiere mit einem größeren Gehirn, aber ähnlicher Kortexdicke ein höheres Ausmaß an Kortexfaltung aufweisen. Dieses Phänomen ist ein rein mechanischer Effekt, der nicht unbedingt mit der Intelligenz des Säugetiers oder der Gehirnevolution zusammenhängt. Die Vorhersagen des mechanischen Modells stimmen auch mit klassischen Fehlbildungen des Gehirns wie Polymikrogyrie und Lissenzephalie überein. So stellt die Modellierung und Simulation der Gehirnfaltung die Verbindung her zwischen mikroskopischen Vorgängen auf Zellebene und der makroskopisch erkennbaren strukturellen Veränderung. In Zukunft sollen die Computermo-

delle Einsatz finden, um in enger Zusammenarbeit mit der Neuropathologie in Erlangen die Behandlung von Epilepsiepatientinnen und -patienten zu verbessern. Durch sogenanntes Reverse Engineering sollen die von der Krankheit betroffenen Hirnareale, die bei der OP entnommen werden, um die Patientinnen und Patienten zu heilen, besser und zuverlässiger identifiziert werden. Das Modell kann hierbei die Verbindung zwischen Zellmutationen und genetischen Faktoren auf Mikrostrukturebene und den durch bildgebende Verfahren erkennbaren makroskopischen Veränderungen der Hirnstruktur herstellen.

Die Mechanik des Gehirns spielt nicht nur während seiner Entwicklung eine wichtige Rolle, sondern auch bei später auftretenden Krankheiten und Verletzungen. Die entwickelten Stoffgesetze für Gehirngewebe sind daher ebenso von höchster Bedeutung für Anwendungen wie die simulative Planung von Operationstechniken oder die Analyse von Verletzungen wie zum Beispiel Schädel-Hirn-Traumata. Zusammengenommen können die hier entwickelten interdisziplinären Testmethoden, die gemeinsame Betrachtung physikalischer und biologischer Prozesse in Kombination mit den komplexen Simulationsmodellen, den Grundstein für realistische, numerische Vorhersagen zur Früherkennung von Krankheiten oder zur Weiterentwicklung innovativer Behandlungsmethoden legen. Außerdem werden die entwickelten Modelle genutzt, um den 3-D-Druck künstlicher Organe voranzutreiben.