

AUS DEM INHALT:

**HERAUSGEBER**  
**IM AUFTRAG DES VORSTANDES DER GAMM E.V.:**  
**PROF. DR.-ING. JÖRG SCHRÖDER**  
**UNIVERSITÄT DUISBURG-ESSEN**  
**PROF. DR. AXEL KLAWONN**  
**UNIVERSITÄT ZU KÖLN**

**BEN SCHWEIZER:**  
**EFFECTIVE DISPERSION OF WAVES**  
**IN HETEROGENEOUS MEDIA**

**JOHANNES WEICKENMEIER,**  
**ALAIN GORIELY & ELLEN KUHL:**  
**GEHIRNMECHANIK?**

**1/2018**

**JUNGE WISSENSCHAFTLER:**  
**ELISABETH ULLMANN**  
**DANIEL JUHRE**





## LIEBE LESERIN, LIEBER LESER, LIEBE GAMM-MITGLIEDER,

durchläuft eine Welle ein homogenes Medium, so ändert sich deren Form nicht. Betrachtet man dagegen ein heterogenes Material, so tritt Streuung (Dispersion) auf und die Form ändert sich. Im ersten Beitrag des Kollegen Ben Schweizer (TU Dortmund) geht es um die effektive Streuung von Wellen in heterogenen Medien. Motiviert ist der Artikel durch den scheinbaren Widerspruch, dass die Homogenisierungstheorie für die Wellengleichung in einem periodischen Medium auf eine effektive Wellengleichung führt, die nicht dispersiv ist. Andererseits tritt streuendes (dispersives) Verhalten der Wellen in einem periodischen Medium in numerisch berechneten Ergebnissen auf. Ausgehend von diesem Sachverhalt startet Ben Schweizer seine Erklärungen.



„Das menschliche Gehirn ist ein poröser, flüssigkeitsgesättigter, quasi-inkompressibler, nichtlinearer Festkörper“ – so beginnt der zweite Absatz des Beitrags „Gehirnmechanik?“ von Johannes Weickenmeier (Hoboken, USA), Alain Goriely (Oxford, UK) und Ellen Kuhl (Stanford, USA). Aufgrund der wachsenden Lebenserwartung wird die Anzahl neurodegenerativer Erkrankungen, wie z. B. Alzheimer, zunehmen. Der Beitrag gibt einen Einblick, wie Festkörper- und Strömungsmechanik, Angewandte Mathematik und experimentelle Techniken genutzt werden können, um verschiedene Aspekte des Gehirns zu modellieren und simulieren. Die Autoren diskutieren dabei auch aktuelle, offene Fragen der Neuromechanik. Sie geben dabei insbesondere dem Nicht-Experten einen gut geschriebenen Einblick in ein neues, interessantes Forschungsgebiet.

Wie immer, haben wir auch dieses Mal wieder zwei Nachwuchswissenschaftler\*innen, die sich mit ihrem Arbeitsgebiet im Rundbrief vorstellen. Es sind aus der Mathematik Elisabeth Ullmann von der TU München und aus der Mechanik Daniel Juhre von der Universität Magdeburg.

Im vergangenen Juli haben die GAMM-Juniors eine Sommerschule mit dem Thema „Bayesian Inference: probabilistic learning from data“ aus dem aktuellen Bereich UQ und Data Science veranstaltet. Eingeladene Vorträge wurde von Joachim Denzler (Universität Jena), Martin Eigel (WIAS), Youssef Marzouk (MIT, USA) und Hermann Matthies (TU Braunschweig) gehalten. Die Organisatoren Ulrich Römer, Bojana Rusic (beide TU Braunschweig) und Claudia Schillings (Universität Mannheim), die das Programm durch eigene Vorlesungen und Übungen ergänzten, berichten in dieser Ausgabe davon.

Traditionell berichten in der Frühjahrsausgabe des GAMM-Rundbriefes die derzeit existierenden GAMM-Fachausschüsse über ihre Aktivitäten des vergangenen Jahres. Hinweisen möchten wir auch wieder auf die Ausschreibung des Richard-von-Mises-Preises.

Als Herausgeber des Rundbriefes bedanken wir uns herzlich bei den Autorinnen und Autoren für Ihre Beiträge. Für weitere Anregungen zur Gestaltung des GAMM-Rundbriefes und die Einsendung von Beiträgen schicken Sie bitte eine Email an [j.schroeder@uni-due.de](mailto:j.schroeder@uni-due.de) (Mechanik) oder [axel.klawonn@uni-koeln.de](mailto:axel.klawonn@uni-koeln.de) (Mathematik).

Bei der Lektüre der vorliegenden Ausgabe des Rundbriefes wünschen wir Ihnen viel Freude.

Köln und Essen im Januar 2018

Axel Klawonn und Jörg Schröder

# GEHIRNMECHANIK?

VON JOHANNES WEICKENMEIER, ALAIN GORIELY, ELLEN KUHL

Das menschliche Gehirn ist zweifelsohne eines der faszinierendsten Organe unseres Körpers. In den vergangenen drei Jahrzehnten haben uns Mathematik und Mechanik neue Einblicke in die Funktion nahezu aller unserer Organe verschafft, mit Ausnahme des Gehirns. Das ist nicht verwunderlich, denn das Gehirn ist aus gutem Grund perfekt mechanisch von der Außenwelt isoliert. Umhüllt von den Hirnhäuten schwimmt es frei in der Hirnflüssigkeit, eingebettet in der Schädelhöhle. In der Hirnforschung stellte das Schädel-Hirn-Trauma, die Verletzung des Gehirns durch externe Krafteinwirkung, für lange Zeit die einzig wirklich relevante Anwendung für Mathematik und Mechanik dar. Interessanterweise scheint sich diese Meinung nun zu ändern und die Mechanik beginnt eine zentrale Funktion in der modernen Hirnforschung einzunehmen [5]. Während Anwendungen auf gewöhnlichen Zeit- oder Längenskalen nach wie vor relativ selten sind, ergeben sich zunehmend mehr Anwendungen im Bereich extrem kurzer und extrem langer Zeit- und Längenskalen und dementsprechend auch im Bereich der Multiskalenmodellierung [6]. Es wird zunehmend deutlich, dass die klassischen mechanischen Konzepte, wie Deformation, Dehnung, Verzerrung, Druck, Spannung, und Steifigkeit, entscheidend zu unserem Verständnis von Form und Funktion des menschlichen Gehirns beitragen können. Dies eröffnet zahlreiche neue Anwendungsgebiete und Forschungsmöglichkeiten für die Mathematik und Mechanik, experimentell, theoretisch, und numerisch.

## Das Gehirn in der Festkörpermechanik

Das menschliche Gehirn ist ein poröser, flüssigkeitsgesättigter, quasi-inkompressibler, nichtlinearer Festkörper [5]. Seine biomechanische Charakterisierung stellt wegen seiner vielphasigen Natur, seiner Zeitabhängigkeit und seines extrem weichen Materialverhaltens eine anspruchsvolle Aufgabe dar. Die Rheologie von ultraweichen Materialien ist darüber hinaus äußerst sensitiv bezüglich regionaler und zeitlicher Variationen und bezüglich der Belastungsart [2]. Während das Materialverhalten des menschlichen Hirngewebes unter Zug, Druck und Schub mittlerweile relativ gut verstanden ist, sind viele Fragen bezüglich physiologischer, kombinierter Belastungszustände weiterhin ungeklärt. Ex vivo Versuche an Gehirnproben haben gezeigt, dass sich das reversible Materialverhalten des Gehirns hinreichend genau mittels eines hyperelastischen Materialmodells beschreiben lässt [3]. Die beliebtesten Modelle dieser Kategorie sind das neo-Hooke Modell, das Mooney-Rivlin Modell, das Demiray Modell, das Gent Modell, und das Ogden Modell. Triaxialversuche an menschlichem Hirngewebe haben bestätigt, dass das in den

Hauptdehnungen  $\lambda$  formulierte Ogden Modell mit freier Energiefunktion,  $\psi = 2\mu[\lambda_1^\alpha + \lambda_2^\alpha + \lambda_3^\alpha]/\alpha^2$ , am besten geeignet ist, um das hyperelastische Verhalten unter kombiniertem Schub, Druck und Zug abzubilden. Mit einem Schubmodul von  $\mu = 0,4\text{--}1,4$  kPa und einem negativen Nichtlinearitätsparameter von  $\alpha = -20$  erfasst das Ogden Modell die charakteristische Zug-Druck-Asymmetrie und die Zunahme der Schubspannung bei überlagertem Druck, jedoch nicht unter Zug. Die Kombination aus zyklischen Messungen und Relaxationsversuchen unter Schub, Druck und Zug zeigt weiterhin, dass dieses Materialverhalten stark zeit- und ortsabhängig ist. Auch im direkten Vergleich zahlreicher viskoelastischer Materialmodelle kann das Ogden Modell, mit nur einem viskoelastischen Parameter und einer konstanten Viskosität, die wesentlichen Merkmale des Hirngewebes sehr gut erfassen [4]. Das finite viskoelastische Ogden Modell eignet sich gerade deshalb, um die Nichtlinearität, Vorkonditionierung, Hysterese und Zug-Druck-Asymmetrie abzubilden. Mit Steifigkeiten und Zeitkonstanten von  $\mu_\infty = 0,7$  kPa,  $\mu = 2,0$  kPa und  $\tau = 9,7$  s in der grauen Substanz und  $\mu_\infty = 0,3$  kPa,  $\mu = 0,9$  kPa und  $\tau = 14,9$  s in der weißen Substanz kombiniert mit negativen Parametern  $\alpha_\infty$  und  $\alpha$  erfasst das Modell sowohl die charakteristische Vorkonditionierung, als auch die Entfestigung des Hirngewebes. Diese neuen Erkenntnisse ermöglichen es uns, die Rheologie verschiedener Hirnregionen unter gemischten Belastungsbedingungen besser zu verstehen. Finite viskoelastische Ogden Modelle für menschliches Hirngewebe lassen sich einfach in nichtlineare Finite-Element Programme integrieren. Der Erfolg dieser Finite Element Simulationen hängt entscheidend von dem zugrundeliegenden konstitutiven Modell und einer zuverlässigen Identifizierung entsprechender Materialparameter ab. Es besteht daher dringender Bedarf, das mechanische Verhalten von Hirngewebe durch konstitutive Materialmodelle korrekt abzubilden und deren Parameter durch inverse Modellierung zu bestimmen. Je besser die Rheologie des menschlichen Gehirns verstanden ist, desto präziser kann das Verhalten des Gehirns im Verlauf seiner Entwicklungsgeschichte oder im Krankheitsverlauf modelliert und vorhergesagt werden.

## Das Gehirn in der Fluidmechanik

Unser Gehirn motiviert eine Vielzahl interessanter Problemstellungen, die sich mit Hilfe der Fluidmechanik erklären lassen [5]. Diese beinhalten den Fluidaustausch zwischen dem Gefäßsystem, der Zerebrospinalflüssigkeit und dem interstitiellen Fluid. Während vereinfachte Modelle mittels idealisierter Geometrien Einblicke in die grundlegenden Mechanismen geben können, wird es zu-



nehmend unumgänglich, diese Modelle in einen anatomisch realistischen Rahmen einzubetten [7]. Dies erfordert einen interdisziplinären Ansatz, der die mathematische Modellierung, mechanische Simulation und medizinische Bildgebung beinhaltet. Im einfachsten Fall lässt sich das Fluid im Gehirn durch die Navier-Stokes-Gleichungen für einphasige Newton'sche viskose Fluide beschreiben. Die Fluidgeschwindigkeit kann dann mit dem Fluidfluss durch das Hirnparenchym gekoppelt werden. Das Gehirnparenchym ist ein komplexes biologisches Gewebe, mit unterschiedlichen Zelltypen, der extrazellulären Matrix und interstitieller Flüssigkeit. Mehrphasenmodelle bieten den natürlichen Rahmen zur Untersuchung derartiger Gewebe. Typische Problemstellungen erfordern daher häufig die Kopplung der Navier-Stokes-Gleichungen der Fluidkomponenten und der Mehrphasenströmungsgleichungen des Parenchyms. Die Definition geeigneter Randbedingungen für derartige Fluid-Struktur-Wechselwirkungsprobleme stellt ein zusätzliches Problem dar. Darüber hinaus besteht eine weitere Herausforderung darin, das bereits bestehende Verständnis über das biologische Verhalten des Gehirns, wie elektrochemische Effekte zum Beispiel, in der Formulierung von Mehrphasenmodellen zu berücksichtigen. Im Gegenzug ermöglicht dies jedoch eine aussagekräftige Beschreibung des physiologischen und pathologischen Gehirnverhaltens, wie es für medizinisch relevante Applikationen bei Hirnschwellungen, Hydrocephalus und klinischen Eingriffen wie Infusionen, bereits gezeigt wurde.

## Das lebende Gehirn

Rheologische Veränderungen unseres Gehirns werden zunehmend als diagnostischer Marker für verschiedene neurologische Erkrankungen erkannt. Mithilfe der Magnetresonanz-Elastographie kann die Rheologie des lebenden Gehirns wiederholbar, reproduzierbar, und nicht-invasiv in vivo charakterisiert werden [13]. Jüngste Elastographie-Studien legen nahe, dass die Hirnsteifigkeit während des normalen Alterns um ein Prozent pro Jahr abnimmt und bei Alzheimer- und Multiple Sklerose-Patienten sogar noch deutlicher abfallen kann. Die Magnetresonanz-Elastographie basiert auf drei Prinzipien: der Gewebearregung mittels Scherwellen durch einen externen Aktuator, der Bildaufnahme von in vivo Verschiebungsfeldern auf Basis einer Magnetresonanzsequenz mit bewegungscodierten Gradienten und der Erzeugung von Elastogrammen zur Visualisierung von Steifigkeitsprofilen. Parameterstudien haben ergeben, dass Anregungsfrequenzen von 40 Hz bis 90 Hz sowohl für das lebende menschliche Gehirn als auch für das tote Schweinehirn optimale Messungen ergeben. Im direkten Vergleich folgen die Speicher- und Verlustmodule für Mensch und Schwein ähnlichen Trends und nehmen mit zunehmender Anregungsfrequenz zu. Diese frequenzabhängigen Speicher- und Verlustmodule lassen sich mit Hilfe von viskoelastischen Modellen in frequenzunabhängige Parameter überführen. Beispielsweise ergeben sich so für das Zener Modell, ein viskoelastisches Maxwell Modell mit parallelem elastischen Element, eine

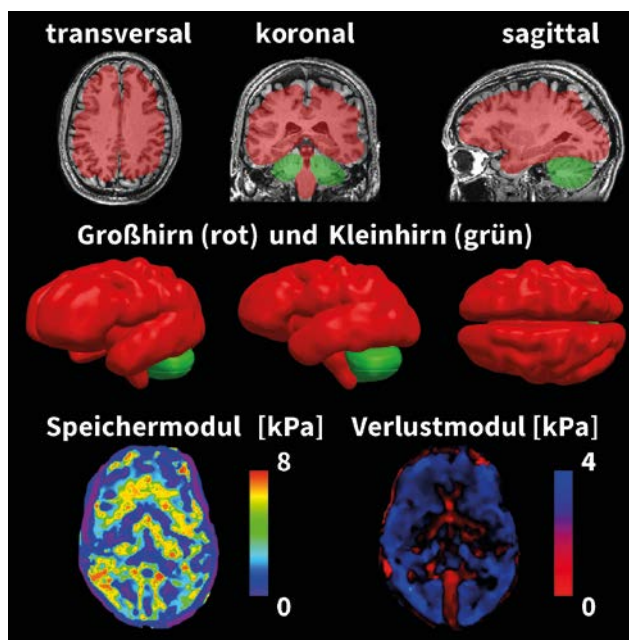


Abb. 1: Magnetresonanz-Elastographie des menschlichen Gehirns. Semiautomatische Segmentierung des Groß- und Kleinhirns in transversalen, koronalen und sagittalen Schichten des T1-gewichteten strukturellen Magnetresonanzbildes. Dreidimensionale, laterale und axiale Ansichten der volumetrischen Rekonstruktion. Speicher- und Verlustmodul eines repräsentativen Querschnitts.

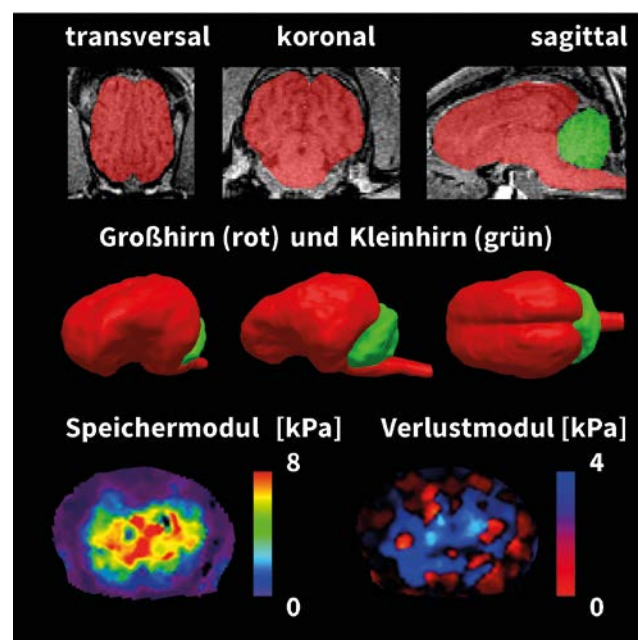


Abb. 2: Magnetresonanz-Elastographie des Schweinehirns. Semiautomatische Segmentierung des Groß- und Kleinhirns in transversalen, koronalen und sagittalen Schichten des T1-gewichteten strukturellen Magnetresonanzbildes. Dreidimensionale, laterale und axiale Ansichten der volumetrischen Rekonstruktion. Speicher- und Verlustmodul eines repräsentativen Querschnitts.

elastische Steifigkeit von  $\mu_{\infty} = 1.3$  kPa, eine viskoelastische Steifigkeit von  $\mu = 2.1$  kPa und eine Viskosität von  $\eta = 0.025$  kPa s für das lebende menschliche Gehirn und  $\mu_{\infty} = 2.0$  kPa,  $\mu = 4.9$  kPa und  $\eta = 0.046$  kPa s für das tote Schweinehirn. Diese Vergleichsmessungen legen nahe, dass das menschliche Gehirn, ganz im Gegensatz zu jedem anderen Organ, eine extrem dynamische Steifigkeit besitzt, die sehr empfindlich auf das metabolische Umfeld reagiert. Dies zeigt, wie wichtig es ist, das lebende Gehirn in vivo zu charakterisieren und hinterfragt die Relevanz von mechanischen ex vivo Messungen. Die präzise Bestimmung der Steifigkeit des lebenden Gehirns hat weitreichende Konsequenzen für die Diagnose von neurologischen Befunden, bei der Planung von neurochirurgischen Eingriffen und bei der Modellierung der Antwort des Gehirns auf extreme mechanische Belastungen.

## Das Gehirn in der Schädigungsmechanik

Aufgrund des demografischen Wandels wird die weltweit steigende Anzahl neurodegenerativer Erkrankungen zu einem akuten gesellschaftlichen Gesundheitsrisiko. In den Entwicklungsländern sind neurodegenerative Erkrankungen bereits heute die sechsthäufigste Todesursache. Bis Mitte dieses Jahrhunderts wird sich die Zahl der Menschen mit Alzheimer, der häufigsten Form von Neurodegeneration, von 5 auf 15 Millionen verdreifachen. Trotz intensiver Forschung ist aber nach wie vor leider viel zu wenig über die molekulare Ursache von Neurodegeneration bekannt [10]. Neuere Studien legen nahe, dass Alzheimer und die Chronische Traumatische Enzephalopathie Gemeinsamkeiten auf molekularer und zellulärer Ebene aufweisen [11]. Chronische Traumatische Enzephalopathie, die Langzeitfolge von wiederholten leichten Schädel-Hirn-Verletzungen oder Gehirnerschütterungen, lässt sich derzeit nur post mortem mittels vollständiger Autopsie und immunhistochemischer Analyse nachweislich diagnostizieren. Während die klinische Diagnose schwerer traumatischer Hirnverletzungen relativ einfach ist, fehlen zuverlässige in vivo Biomarker für leichtere Verletzungen im Rahmen der Chronisch Traumatischen Enzephalopathie. Ein mechanisch motivierter Ansatz ermöglicht, die progressive Schädigung des Gehirngewebes mit Hilfe der klassischen [1-d] Schädigungsmechanik zu modellieren. Dabei kann die Evolutionsgleichung des Schädigungsparameters  $d$  bei der Modellierung von wiederholten Schädel-Hirn-Verletzungen direkt als Funktion der Belastungsgeschichte formuliert werden. Bei der Modellierung von Demenz ist der Schädigungsparameter  $d$  hingegen eine Funktion biochemischer Prozesse auf der Mikroskala. In beiden Fällen breitet sich die Schädigung im Laufe der Zeit in Form einer Diffusionsgleichung über das gesamte Gehirn aus. Mechanische Langzeitauswirkungen sind, wie in der klassischen Schädigungsmechanik, eine Reduktion der Steifigkeit, [1-d]  $E$ , sowie eine globale Abnahme des Gesamtvolumens des Gehirns. Mathematische Modellierung und numerische Simulation könnten es ermöglichen, nicht nur den Krankheitsfortschritt einzelner Patient\*innen, sondern auch die Erkrankungshäufigkeit in der gesamten Bevölkerung besser einzuschätzen. Eine zentrale Frage

ist dabei die kritische Belastungsgrenze, oberhalb der die Gewebeschädigung beginnt. Im Sinne der klassischen Schädigungsmechanik entspricht dies dem Grenzwert der kritischen Dehnung  $\lambda^{\text{crit}}$ , vergleichbar mit der Fließspannung in der Plastizitätstheorie, oberhalb dessen Wert irreversible Schäden auftreten. Für die kritische Dehnung der weißen Substanz werden in der Literatur Richtlinien zwischen 18% und 21% angegeben. Eine verbesserte Diagnostik ist ein wichtiger Schritt, um relevante Biomarker einer Chronischen Traumatischen Enzephalopathie frühzeitig zu erkennen, Behandlungsergebnisse bei Neurodegeneration zu verbessern und Krankheitsverläufe maßgeblich zu verlangsamen.

## Das Gehirn als Stabilitätsproblem

Seit mehr als einem Jahrhundert fasziniert die Oberflächenmorphologie unseres Gehirns Wissenschaftler aller Disziplinen. Jüngste Entwicklungen in der medizinischen Bildgebung zeigen, dass das Faltungsmuster unseres Gehirns nicht nur mit Intelligenz, sondern auch mit neurologischen Fehlentwicklungen korreliert. In der Vergangenheit wurde die Entwicklung unseres Gehirns als ein rein morphogenetischer Prozess angesehen, unabhängig von Kräften, Spannungen, Dehnungen oder Belastungen. Nun gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass mechanische Faktoren, wie die Dicke und Steifigkeit der Hirnrinde, eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Gehirnfaltung spielen [8]. Das erste mechanische Modell für die Entwicklung des Gehirns reicht fast vier Jahrzehnte zurück. Es erklärt den Faltungsprozess der Hirnrinde mit Hilfe des differentiellen Wachstums, einem Mechanismus, der wachstumsbedingte Eigenspannungen durch Oberflächenfaltung kompensiert. Während die Vorhersagen dieses Modells sehr gut mit gemessenen Spannungsverteilungen übereinstimmen, stützen sie sich auf ein unrealistisch großes Steifigkeitsverhältnis zwischen der grauen und weißen Substanz. Ein alternatives Modell erklärt die Faltung der Hirnrinde mittels axonaler Zugspannung, einem Mechanismus, der funktionell verwandte Regionen topografisch näher zusammenbringt. Während dieses zweite Modell die Faltung für beliebige Steifigkeitsverhältnisse erklären kann, widerspricht es den experimentell bestimmten Spannungsverteilungen. Um den kritischen Faltungsdruck und die kritische Wellenlänge analytisch abzuschätzen, kann die Hirnfaltung als Instabilitätsproblem einer steifen Schicht auf einem weichen Substrat interpretiert werden, das einem wachstumsinduzierten Druck ausgesetzt ist. Mittels der klassischen Föppl-von-Karman Theorie, lässt sich die Deformation durch eine nichtlineare Plattengleichung vierter Ordnung charakterisieren [5]. Mit einem sinusförmigen Ansatz für die Faltung und einem viskoelastischen Ansatz des Maxwell-Typs für die Querkraft des Substrats lässt sich dann die Wellenlänge direkt mit der Dicke, Steifigkeit und Wachstumsrate der Hirnrinde in Beziehung setzen. Jenseits der ersten Faltung kann die fortschreitende Hirnfaltung mit der Kontinuumstheorie für finites Wachstum beschrieben werden [1]. Diese Theorie besteht aus fünf Gleichungen, die die Kinematik, das kon-

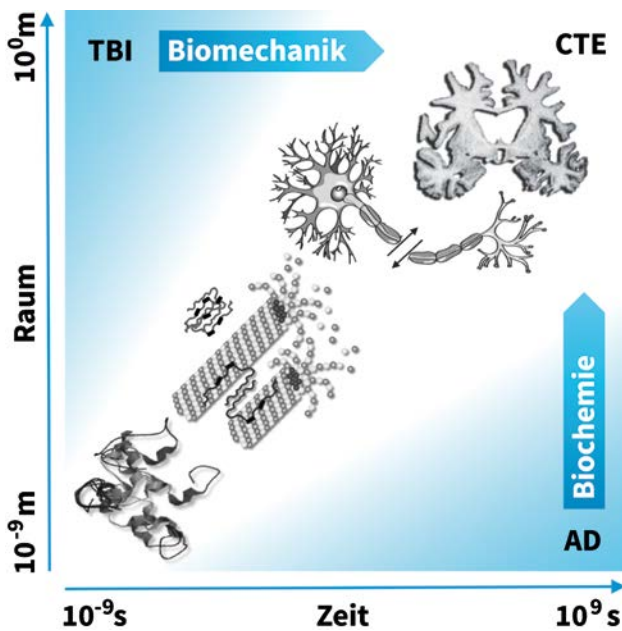


Abb. 3: Räumliches und zeitliches Spektrum der Neurodegeneration. Traumatische Hirnverletzungen, TBI, findet auf extrem kurzen Zeitskalen statt und manifestiert sich als biomechanischer Schaden auf den größeren Längenskalen. Alzheimer, AD, findet auf extrem langen Zeitskalen statt und manifestiert sich als biochemischer Schaden auf den kleineren Längenskalen. Chronische Traumatische Enzephalopathie, CTE, breitet sich allmählich über die räumlichen und zeitlichen Skalen aus und manifestiert sich durch neurofibrilläre Aggregate, Degradation des Tau-Mikrotubulus-Komplexes, diffuse axonal Schädigung und ausgeprägte Atrophie in der grauen und weißen Substanz.

stitutive Verhalten, das mechanische Gleichgewicht, die Wachstumskinetik und die Wachstumskinetik charakterisieren. Gemäß Theorie lässt sich die Kinematik durch die multiplikative Zerlegung des Deformationsgradienten in einen elastischen und einen gewachsenen Anteil beschreiben. Die Spannungen werden auf konstitutiver Ebene anhand der freien Energie bestimmt, die allein eine Funktion des elastischen Anteils des Deformationsgradienten ist. Diese Spannungen bestimmen, wie in der klassischen Mechanik, das Gleichgewicht des Gehirns. Zusätzlich zu diesen klassischen Kontinuumsgleichungen müssen die Kinematik und Kinetik des Wachstums definiert werden. Üblicherweise wird die Kinematik des Wachstums entweder als isotrop oder als anisotrop und mit ausgewiesener Mikrostrukturorientierung modelliert. In beiden Fällen kann das Wachstum in Form eines einzelnen skalarwertigen Wachstumsmultiplikators parametrisiert werden. Kinetisch erscheint es sinnvoll, das Wachstum der grauen Schicht als rein morphogenetisch und das Wachstum der weißen Substanz Wachstum als dehnungs- oder spannungs-getrieben zu modellieren. Simulationen mit diesem Modell haben sowohl den gesunden Faltungsprozess, als auch morphologische Fehlbildungen mittels mechanischer Grundlagen gut erklären können. Ein besseres Verständnis der Hirnfaltung zugrundeliegende Mechanismen, könnte direkte Auswirkungen auf die Diagnostik und möglicher-

### Neurodegeneration - Schädigungsausbreitung

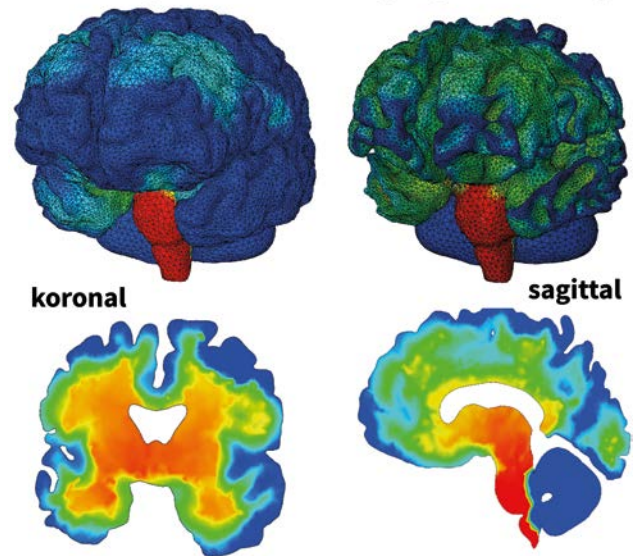


Abb. 4: Räumliches und zeitliches Spektrum der Neurodegeneration. Ausbreitung der Schädigung vom Hirnstamm über die Ventrikel zur weißen Substanz. Die Farbskala entspricht dem Zeitpunkt des Schädigungsbegins; rote Regionen sind zuerst betroffen, blaue Regionen sind noch ungeschädigt.

weise auch auf die Behandlung von mit neurologischen Fehlentwicklungen assoziierten Krankheiten wie Schizophrenie oder Autismus haben.

### Das Gehirn als Gleichgewichtsproblem

Nahezu jede neurochirurgische Prozedur stellt einen Eingriff in das neurokraniale Gleichgewicht dar. Chirurgische Schnitte setzen mechanische Eigenspannungen frei und verursachen große und häufig bedrohliche Deformationen des Gehirngewebes innerhalb der Schädelhöhle. Um das Risiko neurochirurgischer Eingriffe zu reduzieren, stellen mathematische Modellierung und mechanische Simulationen ein wertvolles Instrument für die Planung, das Trainieren, und Optimieren operativer Prozesse dar [9]. Ein klassisches Beispiel mit extremen Deformationen ist die dekompressive Kraniektomie, eine hirndrucksenkende Operationsmethode zur Entlastung zerebraler Strukturen infolge eines schweren Schädel-Hirn-Traumas [12]. Die dekompressive Kraniektomie ist ein traditionelles, obgleich kontroverses chirurgisches Verfahren, bei dem ein Teil des Schädels entfernt wird, damit sich das verletzte und geschwollene Gehirn nach außen ausdehnen kann. Neuere Studien legen nahe, dass extreme mechanische Belastungen im Verlauf der Prozedur die Langzeitprognose



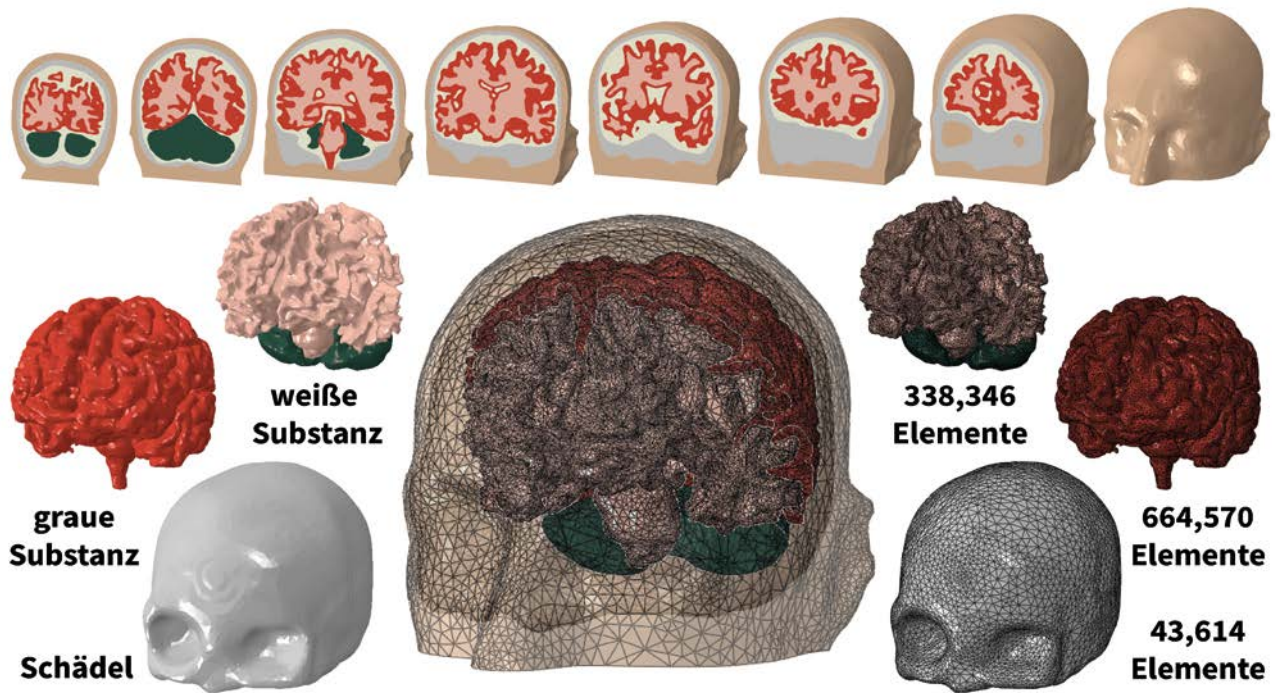


Abb. 5: Personalisiertes Finite-Elemente-Modell des Kopfes mit Schädel, Haut, grauer Substanz, weißer Substanz, Kleinhirn und Zerebrospinalflüssigkeit. Koronale Schnitte durch das gesamte Gehirnmodell. Die weiße Substanz ist mit 338,346, die graue Substanz mit 664,750, und der Schädel mit 43,614 gemischten linearen Tetraheder Elementen diskretisiert.

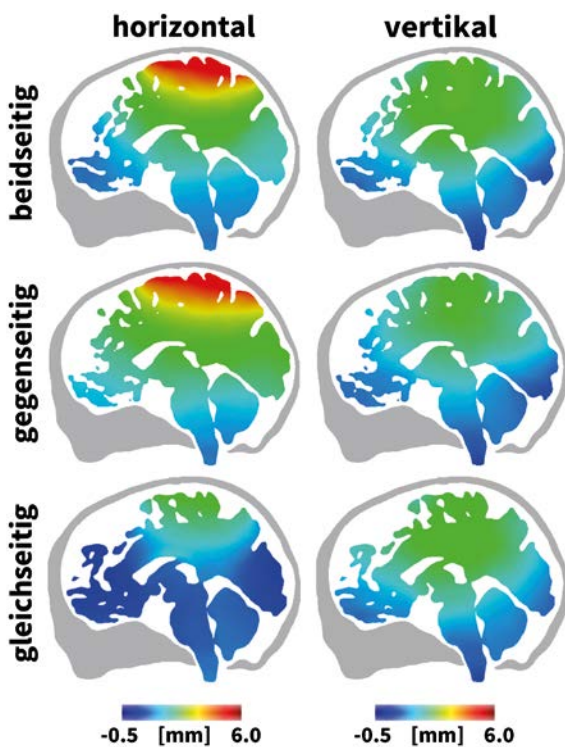


Abb. 6: Dekompressive Kraniektomie. Horizontale und vertikale Verschiebung der Mittellinie für drei verschiedene Formen der Hirnswellung, beidseitig, gegenseitig und gleichseitig bei 10% Volumenzunahme.

der Patienten verschlechtern und die Mortalitätsrate erhöhen. Zugleich ist nur wenig über die kraniektomiebedingten mechanischen Dehnungsprofile bekannt. Mathematische Modelle und computergestützte Simulationen ermöglichen es, anhand von Magnetresonanzbildern personalisierte Kraniektomie Modelle zu erzeugen, mit deren Hilfe der Dehnungsverlauf mittels Finite-Elemente-Analyse vorhergesagt werden kann [12]. Grundlage einer solchen Simulation ist die Volumenzunahme ausgewählter Hirnregionen und der damit verbundene Anstieg des Hirndrucks. Durch teilweises Entfernen des Schädels kann sich das Gehirn nach außen wölben und der Hirnüberdruck auf diese Weise innert kurzer Zeit deutlich reduziert werden. Aus den berechneten Dehnungsprofilen  $\lambda$  können die Regionen mit kritischer Dehnung  $\lambda^{crit}$  direkt bestimmt werden [7]. Simulationen des klinischen Eingriffs offenbaren drei mögliche Versagensmechanismen, axonale Dehnung in der Mitte der Knochenentnahme, axonale Kompression am Rand der Öffnung und axonale Scherung entlang der Öffnung. Auffallend ist, dass bei einer Hirnswellung von nur 10% die axonale Belastung, Kompression und Scherung jeweils lokale Maxima von bis zu 30% erreichen und die in der Literatur angegebenen funktionellen und morphologischen Grenzwerte von 18% und 21% überschreiten. Weitere Simulationen deuten darauf hin, dass eine kraniale Schädelöffnung auf der Seite der Schwellung weniger invasiv ist, als auf der gegenüberliegenden Seite. Dieses computergestützte Kraniektomie-Modell ist ein erstes Beispiel für anatomisch detaillierte Modelle, die patientenspezifische Vorhersagen von trauma-bedingten Hirndeformationen, axonale Dehnung und Scherung, sowie die Identifizierung von Regionen mit hohem



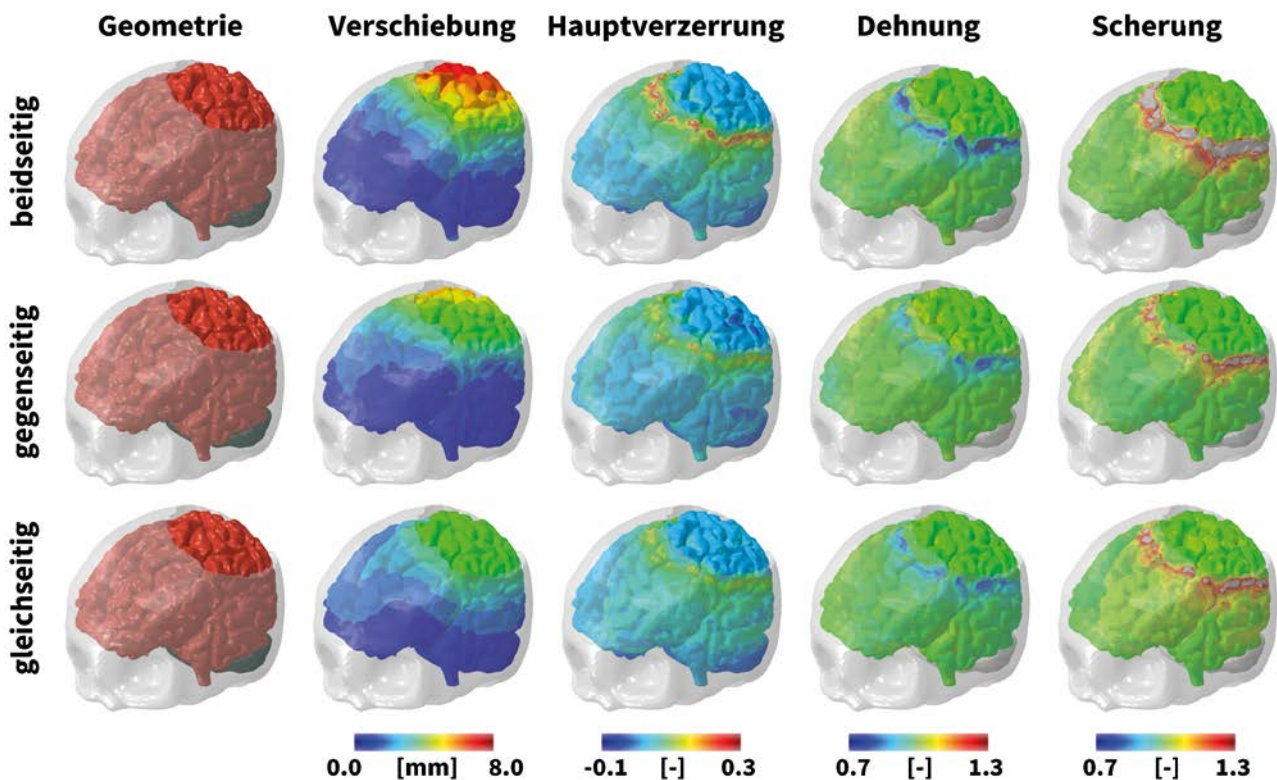


Abb. 7: Dekompressive Kraniektomie. Geometrie, Verschiebung, Hauptverzerrung, radiale und tangentielle Dehnung für drei verschiedene Formen der Hirnschwellung, beidseitig, gegenseitig und gleichseitig bei 10% Volumenzunahme.

Risiko für Hirnschäden ermöglichen werden. Während die computergestützte Modellierung in der Neurochirurgie noch jenseits der klinischen Möglichkeiten liegt, können Simulationen von neurochirurgischen Eingriffen die chirurgischen Prozessparameter wie Zeitpunkt, Ort und Größe optimieren und entscheidend dazu beitragen, verbesserte Richtlinien für neurochirurgische Interventionen zu entwickeln.

Dieser Beitrag betrachtet das menschliche Gehirn unter dem Blickwinkel der angewandten Mathematik, Festkörpermechanik, Strömungsmechanik und Experimentalmechanik, und diskutiert offene Fragen im Bereich der Neuromechanik. Diese stehen in engem Zusammenhang mit klinischen Befunden der Gehirnfaltung, Hydrozephalus, Kraniektomie, Tumorwachstum, Schädel-Hirn-Trauma, Neurodegeneration und Dementia. Der hier vorgeschlagene multidisziplinäre Zugang nutzt die mechanische Modellierung als zentrales Werkzeug zur Multiskalensimulation. Eine erfolgreiche Simulation mit diesen Modellierungsmethoden erfordert das interaktive Zusammenwirken von Mathematikern, Biologen, Physikern, Ingenieuren, Physiologen, Histologen, Neurowissenschaftlern, Neurologen, Neurochirurgen und Psychologen. Wir hoffen, dass dieser Übersichtsartikel zur aktiven Diskussion anregen wird, um mit Hilfe der Mathematik und Mechanik neue Einblicke in die komplexe Form und Funktion des menschlichen Gehirns zu ermöglichen.

#### Literatur

- [1] S. Budday, P. Steinmann, E. Kuhl. The role of mechanics during brain development. *J Mech Phys Solids*. 72, 75-92 (2014)
- [2] S. Budday, R. Nay, R. de Rooij, P. Steinmann, T. Wyrobek, T.C. Ovaert, E. Kuhl. Mechanical properties of gray and white matter brain tissue by indentation. *J Mech Behavior Biomed Mat*. 46, 318-330 (2015)
- [3] S. Budday, G. Sommer, C. Birkl, C. Langkammer, J. Hayback, J. Kohnert, M. Bauer, F. Paulsen, P. Steinmann, E. Kuhl, G.A. Holzapfel. Mechanical characterization of human brain tissue. *Acta Biomater*. 48, 319-340 (2017)
- [4] S. Budday, G. Sommer, J. Hayback, P. Steinmann, G.A. Holzapfel, E. Kuhl. Rheological characterization of human brain tissue. *Acta Biomater*. 60, 315-329 (2017)
- [5] A. Gorieli, M.G.D. Geers, G.A. Holzapfel, J. Jayamohan, A. Jerusalem, S. Sivaloganathan, W. Squier, J.A.W. van Dommelen, S. Waters, E. Kuhl. Mechanics of the brain: Perspectives, challenges, and opportunities. *Biomech Mod Mechanobio*. 14, 931-965 (2015)
- [6] A. Gorieli, S. Budday, E. Kuhl. Neuromechanics: from neurons to brain. *Adv Appl Mech*. 48, 79-139 (2015)
- [7] A. Gorieli, J. Weickenmeier, E. Kuhl. Stress singularities in swelling soft solids. *Phys Rev Lett*. 117, 138001 (2016)
- [8] E. Kuhl. Biophysics: Unfolding the brain. *Nature Physics*. 12, 533-534 (2016)
- [9] C.C. Ploch, C.S.S.A. Mansi, J. Jayamohan, E. Kuhl. Using 3D printing to create personalized brain models for neurosurgical training and preoperative planning. *World Neurosurg*. 90, 668-674 (2016)
- [10] R. de Rooij, K.E. Miller, E. Kuhl. Modeling molecular mechanisms in the axon. *Comp Mech*. 59, 523-537 (2017)
- [11] H. van den Bedem, E. Kuhl. Molecular mechanisms of chronic traumatic encephalopathy. *Curr Opinion Biomed Eng*. 1, 23-30 (2017)

[12] J. Weickenmeier, C.A.M. Butler, P.G. Young, A. Goriely, E. Kuhl. The mechanics of decompressive craniectomy: Personalized simulations. *Comp Meth Appl Mech Eng.* 314, 180-195 (2017)

[13] J. Weickenmeier, M. Kurt, E. Ozkaya, M. Wintermark, K. Butts Pauly, E. Kuhl. Magnetic resonance elastography of the brain: A comparison between pigs and humans. *J Mech Beh Biomed Mat.* 77, 702-710 (2018)



**Johannes Weickenmeier** ist Assistenzprofessor am Stevens Institute of Technology in Hoboken in New Jersey. Nach Abschluss seines Doktorats an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich in 2015, arbeitete Dr. Weickenmeier als Postdoc in der Gruppe von Ellen Kuhl an der Stanford University. Seine Forschungsarbeiten umfassen die experimentelle und computergestützte Charakterisierung weicher Gewebe, mit einem spezifischen Interesse für die Haut und das Gehirn. Seine derzeitige Arbeit konzentriert sich auf unser grundlegendes Verständnis der mechanobiologischen Eigenschaften und Mechanismen im gesunden und alternden Gehirn, sowie gekoppelter Mehr-Feld-Formulierungen für die Ausbreitung neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer und der Chronischen Traumatischen Enzephalopathie.



**Alain Goriely** wurde 1994 im Bereich der Mathematischen Physik an der Universität Brüssel promoviert und erhielt kurz darauf eine Assistenzprofessur an der Fakultät für Mathematik der Universität von Arizona. Seit 2010 ist er Professor für Mathematische Modellierung an der Universität Oxford. Dort ist er Direktor des Oxford Centre for Industrial and Applied Mathematics sowie des International Brain Mechanics and Trauma Labs. Dr. Goriely ist ein angewandter Mathematiker mit vielseitigen Interessen in der Mathematik, Wissenschaft und Technik. Seine aktuelle Forschung umfasst die Mechanik des biologischen Wachstums mit besonderem Fokus auf das menschliche Gehirn. Er ist Autor des Springer Textbuchs *The Mathematics and Mechanics of Biological Growth*.



**Ellen Kuhl** ist Professorin an der Stanford University in California, wo sie seit 2007 im Fachbereich Mechanik tätig ist. Sie promovierte 2000 an der Universität Stuttgart und habilitierte sich 2004 im Bereich der Mechanik an der Universität Kaiserslautern. Ihr Forschungsschwerpunkt ist die Physik lebender Systeme und die damit verbundene mathematische Modellierung und computergestützte Simulation. Dr. Kuhl ist Gründungsmitglied des Living Heart Projects. Ihre Arbeiten wurden 2002 durch ein DFG Habilitationsstipendium, 2010 durch den NSF Career Award und 2016 durch den Alexander von Humboldt Forschungspreis ausgezeichnet.