

## Teilprojekt P4

# Optimierte multimodale Gehirngefäßdarstellung zur Verbesserung der funktionellen Bildgebung schmerzinduzierter kortikaler Aktivitätsmuster

Andreas Hess, Kay Brune  
Institut für Pharmakologie  
Universität Erlangen-Nürnberg

### Ergebnisse aus Phase I - Ziele und Lösungsansätze für Phase II

#### MR Messmethodik

- Optimierung bisheriger Messprotokolle für Multi-Kanal-Betrieb am 4.7 T MRT (nach erfolgreich durchgeführtem „update“ des MR Systemes).
- MRT-Untersuchungen zur Anatomie, Angiographie und zerebralen Funktionen bei transgenen Mäusen.
- Vergleich der MR Bildgebung bei 4.7T und 7.0T für Maus und Ratte.
- Funktionelle Messungen mittels GE / SE BOLD and CBV.
- Messungen an BOLD Phantom (**Koop.: P1**)
- Aufklärung des Signalbeitrages verschiedener hämodynamischer Antwortkomponenten

(in Kooperation mit P3)

#### Angiographische Bildgebung

- Optimierung der TOF Gefäßbildgebung und Analyse bei Maus.
- Optimierung von SWI Bildgebung zur Venographie für Ratte und Maus.
- „corrosion-cast“ für Ratte und Maus

(in Kooperation mit P3 und P7)

#### Optische Messungen:

#### Intrinsische Signale - Spannungsabhängige Farbstoffe (VSD)

- Etablierung der optischen Registrierung des zeitlichen Antwortverhaltens spannungsabhängiger Farbstoffe nach sensorischer Stimulation zur direkten Visualisierung neuronaler Signale mit Millisekunden Zeitauflösung.
- Adaptation der optischen Bildgebung an Mausmodelle.

(in Kooperation mit P6)

#### Bildanalyse / Modelling

- Rekonstruktion kleiner venöser Gefäße aus SWI Aufnahmen.
- Fusion von MR,  $\mu$ CT und Optik bei Mausmodellen.
- Optimierung der Modellierung des BOLD Signales für Ratten.
- Evaluierung der etablierten BOLD-Modellierung für (transgene) Mäuse.

#### Funktionelle Schmerzstudien: Maus und Ratte

In Phase I fanden die fMRI Messungen primär an Ratten statt. In einem neuen Ansatz sollen nun verschiedene transgene hypo- und hypernozizeptive Mäuse untersucht werden, mit dem Ziel wesentliche Schmerz-Kontrollstrukturen im Mausgehirn zu identifizieren und ihre Beeinflussbarkeit zu definieren.

#### Veröffentlichungen in Phase I

- Horikawa, J., A. Hess, M. Nasu, Y. Hosokawa, H. Scheich, and I. Taniguchi, Optical imaging of neural activity in multiple auditory cortical fields of guinea pigs. *Neuroreport*, 2001. 12(15): p. 3335-9.
- A. Hess, M. Sergejeva, L. Budinsky, H.U. Zeilhofer, and K. Brune, Imaging of hyperalgesia in rats by functional MRI. *Eur J Pain*, 2007.11(1): p. 109-19.
- Zwerina, J., K. Redlich, K. Polzer, L. Joosten, G. Kroenke, J. Distler, A. Hess, N. Pundt, T. Pap, O. Hoffmann, J. Gasser, C. Scheinecker, J.S. Smolen, W. van den Berg, and G. Schett, TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007.
- Polykandriotis, E., J. Tjijawi, S. Euler, A. Arkudas, A. Hess, K. Brune, P. Greil, A. Lametschwandner, R.E. Horch, and U. Kneser, The venous graft as an effector of early angiogenesis in a fibrin matrix. *Microvasc Res*, 75 (1), 25-33, 2008.

- S. Grabherr, A. Hess, M. Karolczak, M.J. Thali, W.A. Kalender, R. Dirnhofer, V. Djonov Blood-Vessel Visualization using Angiofil® and Micro-Computed Tomography – A Feasibility Study, *Microsc Res Tech*, 71 (7), 551-6, 2008
- M. Sergejeva, A. Hess, Cerebral representation of hyperalgesia: evidence from functional imaging in humans and animals. *Neuroscience Imaging* 2, 67-89, 2008
- Gaudnek, M., A. Hess, et al. (2008). Measuring the Reliability of Geometries in Magnet Resonance Angiography A reference for multimodal image registration? *Bildverarbeitung für die Medizin 2008*
- Knabl, J., Witschi, R., Hosl, K., Reinold, H., Zeilhofer, U. B., Ahmadi, S., Brockhaus, J., Sergejeva, M., Hess, A., Brune, K., Fritschy, J. M., Rudolph, U., Mohler, H. Zeilhofer, H. U., Reversal of Pathological Pain through Specific Spinal GABAA Receptor Subtypes, *Nature*, 2008. 451(7176) 330-4

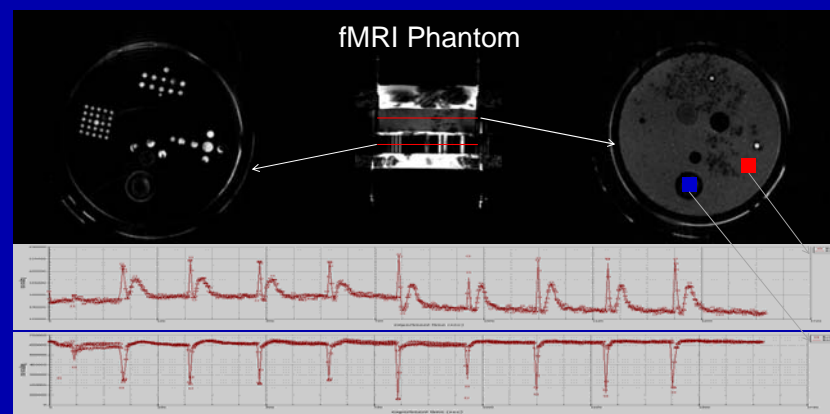


Abb. 1: fMRI Phantom (25 ml/min flow rate H2O) in axialem (a,c) bzw. sagitalem Anschnitt (b). 2 ml CuSO<sub>4</sub>\*2H<sub>2</sub>O (1g/l) injiziert sowie unter T<sub>2</sub>\* gewichteter funktioneller FLASH Sequenz (TE 4,1 ms, TR 9,4 ms). Zeitverlauf in „mikrovaskulärer“ Region (rot) sowie in größerem „Gefäß“ (blau).

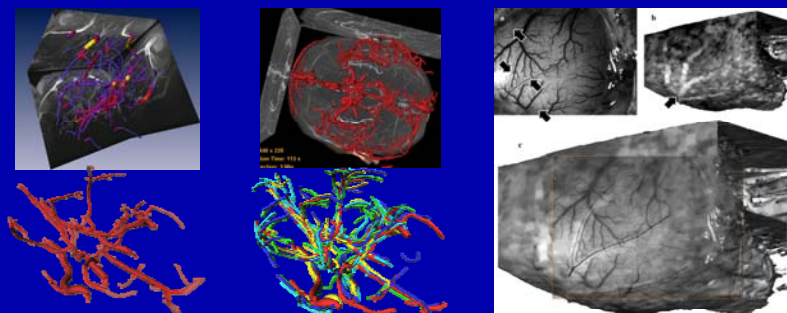


Abb. 2: I) MRT TOF Angiographie und automatische Rekonstruktion (a) Ratte, (b) Mensch. Vergleich der 3D Rekonstruktion (c) bei verschiedenen Messungen eines Tieres, (d) verschiedener Tiere.

II) Fusion optischer und MR Angiographie am selben Tier: a) zeigt die optische Aufsicht auf den somatosensorischen Cortex einer Ratte. Pfeile markieren relevante Verzweigungspunkte der MCA. b) die MCA mittels MRA dargestellt; Pfeil markiert den basalen Verzweigungspunkt. c) Rekonstruktion des Gefäßmusters aus Optik in die 3D Darstellung einer Gehirnoberfläche aus dem MR mit rekonstruierter MCA.

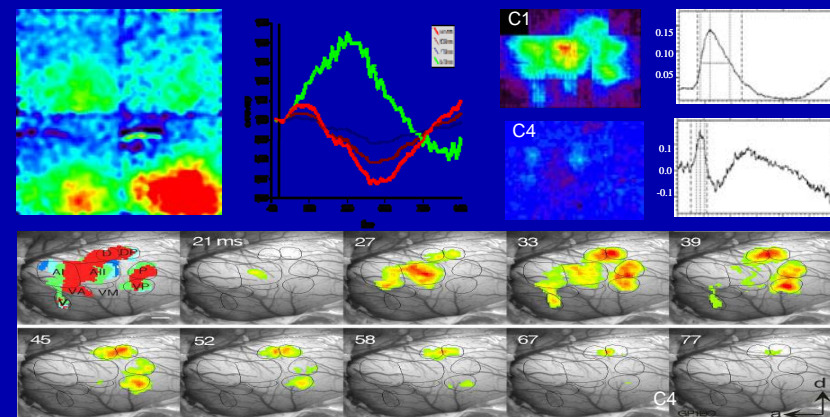
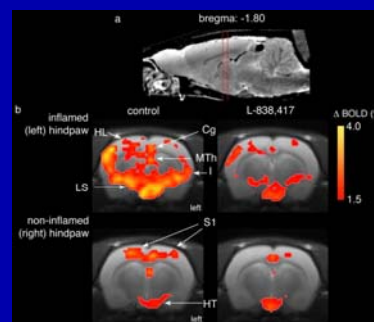


Abb. 3: Die simultane Erfassung mehrerer optischer Wellenlängen (630, 710, 605, 570 nm) wurde erfolgreich etabliert. (a) zeigt verschiedene Aktivitätskarten bei den 4 verschiedenen Wellenlängen und damit verschiedenen Komponenten der HR, (b) die dazugehörigen zeitlichen Aktivitätsprofile. (c) zeigt die raumzeitliche neuronale Antwort im AC mittels VSD mit 6 ms Zeitabstand pro Bild, (d) eine PCA Analyse zeitlicher Aktivitätsprofile, C1 die erste Hauptkomponente - die Gesamtaktivierung; C4 die vierte. C4 zeigt eine punktuelle Aktivitätsverteilung an den Orten der in den Cortex eingehenden thalamischen Projektion und zeitlich einen scharfen initialen Peak.

#### Ratte: Schmerzpreis 2008



#### Maus: DGSS Posterpreis 2008

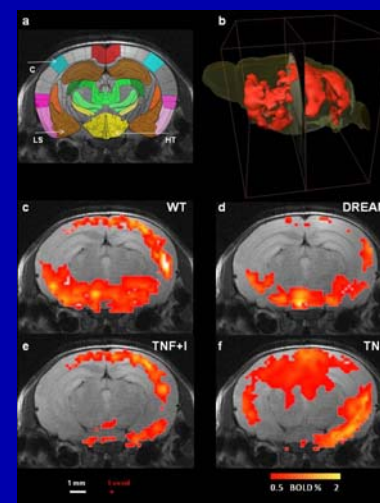


Abb 5: Neurobiologie des Schmerzsystems: fMRI Messungen an Ratte (Knabl et al., 2008 Nature) und Maus (Hess et al., submitted).