

**Institut für Elektronik**

**Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik**

**Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Bernhard Wolf**

***Optimierung von Stimulationsspulen  
für die induktive Nervenreizung***

**Kerstin Wendicke**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktor-Ingenieurs**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Doris Schmitt-Landsiedel

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Bernhard Wolf
2. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hans-Georg Herzog
3. Univ.-Prof. Dr. med. Hartwig Siebner, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
(schriftliche Beurteilung)

Die Dissertation wurde am 21.11.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik am 07.05.2007 angenommen.



Diese Promotionsarbeit entstand im Rahmen meiner wissenschaftlichen Anstellung am Heinz Nixdorf- Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der Technischen Universität München in einem sehr kollegialen Arbeitsklima, für das ich allen Kolleginnen und Kollegen danke. Prof. Dr. Bernhard Wolf danke ich sehr für die stete Gesprächs- und Hilfsbereitschaft. Seine Begleitung und sein Engagement haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Dr. Thomas Weyh danke ich für seine hervorragende fachliche Betreuung während der gesamten Laufzeit der Arbeit. Seine fundierte Expertise im technischen Bereich der magnetischen Neurostimulation hat mich zu dieser Arbeit angeregt und wesentlich zum Gelingen beigetragen.

Prof. med. Hartwig Siebner danke ich für seinen fachlichen Rat in zahlreichen medizinischen Fragestellungen. Sein erfolgreicher klinischer Einsatz der entwickelten Stimulationsspulen an Probanden sowie Patienten war stets eine hohe Motivation für mich.

Besonderen Dank gebührt meinem Kollegen Hannes Zantow, der mich mit geeigneten Pulsquellen für die Stimulationsspulen unterstützt hat. Ohne diese enge Zusammenarbeit wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Gefördert wurde diese Arbeit durch die Heinz Nixdorf Stiftung, das Flügge Programm des Bayerischen Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst und durch die Volkswagenstiftung im Rahmen des Verbundprojektes „Einsatz der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation zur Charakterisierung „degenerierter“ motorischer und semantischer Repräsentationen im menschlichen Gehirn“.



## Auszüge dieser Dissertation wurden in folgenden Publikationen vorveröffentlicht:

Bauch T, Hartlep A, Tanner P, **Wendicke K**, Weyh T, Wist H, Patent: Verfahren und Vorrichtung für transkranielle magnetische Stimulation, Method and Device for Transcranial Magnetic Stimulation, Kennzeichen deutsche Anmeldung: EP 01 114 0823.6, Kennzeichen U.S.-Anmeldung: 10/003,476

**Wendicke K**, Weyh T, Riener R, Merwerth J, Tanner P, Hartlep A, Bauch T, Quantitative Lokalisierung des stimulierten kortikalen Arealen bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)“. Automatisierungstechnische Methoden und Systeme für die Medizin, Bochum, September 2001

Tanner T, **Wendicke K**, Weyh T, Hollerith T, Bötzel K, Witt TN, Neuronavigierte TMS: eine neue Methode, TMS & Motorik, 47. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, Lübeck 2002

Zantow H, **Wendicke K**, Weyh T, Wolf B, Transkranielle Magnetstimulation: Zusammenhang zwischen Pulsstärke und räumlicher Feldverteilung. Beiträge zur Jahrestagung DGBMT, 25.-27. September 2003, Salzburg. Band 48 (Tagungsband), U. Boenick und A. Bolz (Hg.) Fachverlag Schiele & Schön GmbH, Berlin 2003, S. 450-451, Sept. 2003

Zantow H, **Wendicke K**, Weyh T, Damwerth R, Non-Invasive Magnetic Neurostimulation: The Impact of Pulse Power on Precision. 2nd European Medical and Biological Engineering Conference, Vienna, December 04 – 08 2002. IFMBE Proceedings Vol II, 1328 – 1329, Dez. 2004

Zantow H, Weyh T, **Wendicke K**, Safety of Devices for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Proceedings of the 39th. Annual Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT), VDE, 88-89, ISSN 0939 - 4990, Vol. 50, Sept. 2005

Weyh T, **Wendicke K**, Mentschel C, Zantow H, Siebner H, Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight shaped coils used for repetitive transcranial magnetic stimulation, Journal for Clinical Neurophysiology 116, pp. 1477–1486, 2005

Weyh T, **Wendicke K**, Rupp A, Fischer A, Matiasek K, Magnetic Field Geometry Determines Efficacy of Transcutaneous Magnetic Nerve Stimulation, 18th Annual Meeting European Society & College of Veterinary Neurology, pp. 32, München, Sept. 2005

Meyer J, **Wendicke K**, Gross GW, Magnetic stimulation and depression of non-homogeneous networks in primary neuronal cell cultures, MEA Meeting 2006, July 4-7 2006, Reutlingen, Germany, 5 International Meeting on Substrate-Integrated Micro Electrode Arrays



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	DAS PRINZIP DER MAGNETSTIMULATION .....	3
1.2	MEDIZINISCHE EINSATZGEBIETE .....	4
1.3	RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN .....	16
1.4	HISTORIE DER MAGNETSTIMULATION .....	21
1.5	STAND DER TECHNIK .....	23
1.6	MAGNETSTIMULATION VERSUS ELEKTROSTIMULATION .....	26
1.7	ANATOMISCHE GRUNDLAGEN .....	28
1.8	DER WIRKMECHANISMUS:.....	40
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG.....</b>	<b>49</b>
2.1	WISSENSCHAFTLICHE BEDEUTUNG .....	49
2.2	FLUSSGEFÜHRTE MIKROSPULEN FÜR DIE IN-VITRO ZELLSTIMULATION.....	50
2.3	SPULENARRAY FÜR DIE HUMANMEDIZIN .....	51
<b>3</b>	<b>GRUNDLAGEN UND METHODEN DER SPULENENTWICKLUNG .....</b>	<b>53</b>
3.1	TECHNISCHE GRUNDLAGEN .....	54
3.1.1	<i>Funktionsweise der Stimulationseinheit.....</i>	<i>54</i>
3.1.2	<i>Elektromagnetische Induktion.....</i>	<i>55</i>
3.1.3	<i>Magnetfeld nach dem Biot-Savart-Gesetz.....</i>	<i>56</i>
3.1.4	<i>Impedanz einer Spule .....</i>	<i>57</i>
3.1.5	<i>Güte einer Spule .....</i>	<i>58</i>
3.1.6	<i>Merkmale des Spulenleiters.....</i>	<i>58</i>
3.1.7	<i>Zusammenfassung der Technischen Parameter .....</i>	<i>61</i>
3.1.8	<i>Das räumlich/zeitliche Auflösungsvermögen .....</i>	<i>62</i>
3.1.9	<i>Relevante Stimationsparameter.....</i>	<i>62</i>
3.2	NUMERISCHE METHODEN.....	67
3.2.1	<i>Maxwellsche Gleichungen.....</i>	<i>68</i>
3.2.2	<i>Finite Berechnungsmethoden .....</i>	<i>72</i>
3.2.3	<i>Aufbau eines Feldrechenprogramms.....</i>	<i>73</i>
3.2.4	<i>Beispiele der Spulensimulation .....</i>	<i>78</i>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE: OPTIMIERTE STIMULATIONSSPULEN .....</b>	<b>83</b>
4.1	MIKROSPULEN FÜR DIE GRUNDLAGENFORSCHUNG .....	83
4.1.1	<i>Wissenschaftliche Fragestellung</i> .....	83
4.1.2	<i>Technologie des Neurochips</i> .....	84
4.1.3	<i>Einfluss elektromagnetischer Felder auf Zellen</i> .....	88
4.1.4	<i>Grundlegende Methodik</i> .....	93
4.1.5	<i>Entwicklung der flussgeführten Mikrospule</i> .....	101
4.1.6	<i>Konstruktion der Spulen</i> .....	109
4.2	SPULENARRAY FÜR DIE NEUROWISSENSCHAFT .....	113
4.2.1	<i>Einsatz in den kognitiven Neurowissenschaften</i> .....	113
4.2.2	<i>Pflichtenheft der Spulenmatrix</i> .....	115
4.2.3	<i>Entwicklung eines dezentralen Spulendesigns</i> .....	116
4.2.4	<i>Konstruktion des ersten Prototypen</i> .....	125
4.2.5	<i>Redesign nach Funktionstest</i> .....	132
4.2.6	<i>Komponenten und Technische Parameter der Arrayspulen</i> .....	143
4.3	EINSATZ DER SPULEN .....	146
4.3.1	<i>Mikrospule für in-vitro Experimente an Zelllinien</i> .....	146
4.3.2	<i>Miniaturspule für Tierexperimente</i> .....	150
4.3.3	<i>Navigiertes Spulenarray für die Humanmedizin</i> .....	151
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION .....</b>	<b>161</b>
5.1	ZUSAMMENFASSUNG .....	161
5.2	MIKROSPULE - MÖGLICHKEITEN DES COIL-ON-CHIP SYTEMS.....	162
5.3	SPULENARRAY - NEUE THERAPIEANSÄTZE IN DER NEUROREHABILITATION .....	163
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>165</b>



# 1 Einleitung

Elektromagnetische Felder umgeben uns täglich. Zu den natürlichen Feldern, wie dem Erdmagnetfeld oder den elektrischen Feldern bei Gewittern, sind im Laufe des letzten Jahrhunderts künstliche elektrische und magnetische Felder in einem breiten Frequenzspektrum hinzugekommen. Speziell die Medizintechnik setzt künstlich erzeugte elektromagnetische Felder ein. Eine der bekanntesten Entwicklungen ist die Magnetresonanztomographie. Mittels Magnetfeldern werden Schnittbilder des menschlichen Körpers zur Beurteilung diverser Organe und deren Veränderungen erzeugt. Aktive Verfahren wie die Elektrostimulation nützen elektromagnetische Felder, um künstlich menschliche Gliedmaßen zu bewegen. Zu diesen Reizstromverfahren gehört auch die magnetische Neurostimulation. Sie ist in erster Linie deshalb so interessant, weil sie eine nicht-invasive und somit schmerzfreie Alternative zur Elektrostimulation darstellt.

Die magnetische Neurostimulation, auch Magnetstimulation genannt, ist eine physikalische Methode, bei der Nervenzellen in ihrer elektrischen Aktivität berührungslos und schmerzfrei beeinflusst werden können. Sie kann als diagnostisches, neurowissenschaftliches und therapeutisches Instrument eingesetzt werden. Die Stimulation erfolgt durch kurze Magnetpulse, die anhand einer Stimulationsspule aufgebaut werden. Diese Pulse können schmerzfrei und ungehemmt jegliches Gewebe durchdringen. Besonders interessant ist hierbei die Stimulation durch den intakten Schädelknochen – somit können selektiv Gehirnregionen aktiviert, gehemmt und temporär ausgeschaltet werden; auch große Muskeln der Extremitäten (Arme und Beine) lassen sich künstlich kontrahieren.

Bei der rhythmischen Wiederholung einzelner Stimuli können direkt stimulierte Gehirnareale sowie entfernte mit dem stimulierten Areal funktionell verbundene Gehirnstrukturen in ihrer Aktivität moduliert werden. So ist die repetitive Magnetstimulation bei

wiederholter Anwendung über mehrere Tage hinweg in der Lage, neuroplastische Umbauvorgänge zu induzieren, die therapeutisch genutzt werden können.

Die Stimulationseigenschaften verfügbarer Stimulationsspulen haben bisher die klinische und wissenschaftliche Anwendung der Magnetstimulation erheblich eingeschränkt. Aufgrund ihrer geometrischen Ausdehnung (20 cm x 10 cm) sind die an sich fokalen Doppelspulen nur in der Lage jeweils einen Reizort zu stimulieren. Ihre Fokalität von mehreren cm<sup>2</sup>, die Eigenschaft nur ein räumlich eng umfasstes Gebiet zu reizen, ist vor allem für den Einsatz in den Neurowissenschaften immer noch ungenügend.

Ziel dieser Arbeit war es auf Grundlage der numerischen Feldrechnung die elektromagnetischen Verhältnisse diverser Stimulationsspulen zu untersuchen und hieraus neue Spulenformen zu entwickeln. Die Entwicklung und Optimierung einer magnetischen Stimulationsspule setzt jedoch eine genaue Kenntnis über den Wirkmechanismus der elektromagnetischen Feldeinkopplung auf Zellebene voraus. Die verantwortlichen Feldparameter wurden bis heute nicht erforscht. Die bereits erprobten „Lab-on-a-chip“ Systeme des Heinz Nixdorf-Lehrstuhls für Medizinische Elektronik stellen hierfür eine optimale Plattform dar. Zellkulturen werden auf planare Sensorchips kultiviert und können somit online in ihrer Aktivität überwacht werden. Eine zu entwickelnde flussgeführte Mikrostimulationsspule soll erstmalig die Möglichkeit liefern die biophysikalischen Wirkmechanismen der induktiven Nervenstimulation auf Zellebene zu verstehen. Diese Untersuchungen bilden die Grundlage zur Entwicklung eines neuen navigierten Spulenarrays, bestehend aus vier Stimulationsspulen, die eine multifokale Stimulation des menschlichen Gehirns, visualisiert durch anatomische Datensätze, erlauben.

In diesem ersten Kapitel sollen zunächst einleitend die physikalischen Grundlagen der Magnetstimulation kurz erläutert werden. Eine ausführliche Behandlung folgt im dritten Kapitel „Grundlagen und Methodik“. Weiterhin soll eine Übersicht der medizinischen Einsatzgebiete innerhalb der Diagnose, Therapie und Forschung gegeben werden. Kritisch betrachtet werden auch die Risiken und Nebenwirkungen dieser Methode. Ebenfalls Beachtung finden die geschichtliche Entwicklung der Magnetstimulation sowie der Stand der Technik zum Beginn der Arbeit im Jahre 2002. Ferner wird ein Vergleich zur verwandten Methode der Elektrostimulation gezogen. Abschließend werden die anatomischen Grundlagen des Nervensystems und der Wirkmechanismus der Feldeinkopplung behandelt.

## 1.1 Das Prinzip der Magnetstimulation

Das physikalische Prinzip der Magnetstimulation beruht auf der elektromagnetischen Induktion. Die so genannte Stimulationsspule, das Behandlungsteil einer Stimulations-einheit (Abb. 1-1), wird durch einen starken Strompuls von bis zu 8000 Ampère innerhalb von 200-400  $\mu$ s gespeist und erzeugt dadurch ein starkes, zeitlich schnell veränderliches Magnetfeld von bis zu 2 Tesla. Dieses zeitlich rasch veränderliche Magnetfeld durchdringt schmerzfrei und ungehemmt Gewebestrukturen wie Haut und Knochen und induziert aufgrund seiner schnellen zeitlichen Änderung ein elektrisches Feld. Erreicht das induzierte elektrische Feld eine ausreichende Stärke, so werden im Körper Muskel- und Nervenzellen aktiviert (facilitierender Effekt). Anhand verschiedener Stimulationsprotokolle vermag diese Methode auch Gehirnareale von außen zu hemmen (inhibierender Effekt) und sogar kurzzeitig in ihrer Funktion zu stören (virtuelle Läsion). Die Stärke des Magnetfeldes verringert sich exponentiell mit zunehmendem Abstand von der Spule, wodurch die direkte neurophysiologische Wirkung auf wenige Zentimeter beschränkt ist.



**Abb. 1-1: Typische Anwendung der Magnetstimulation am Hirn – transkranielle (durch den intakten Schädel hindurch) Magnetstimulation, kurz TMS**

„Im Prinzip wird die Energie des Spulenstroms in magnetische Energie umgesetzt und dann in den Neuronen in Strom zurückgewandelt“ schreibt Mark Georg, Neurologe und Psychiater an der Medizinischen Universität von South Carolina in den USA [Psychiatrie: Heilsames Gewitter, Der Spiegel 13, 27.03.2006], wobei dies den molekularphysiologischen Vorgang nicht erklärt.

Unterschieden wird die Stimulation mit einzelnen Magnetfeld-Pulsen von der Stimulation mit aufeinander folgenden Pulsen, der so genannten repetitiven Magnetstimulation. Je nach Einsatzgebiet der Behandlungsspule spricht man von der transkraniellen Magnetstimulation, der peripheren Magnetstimulation und jeweils der repetitiven Anwendung.

### ***Transkranielle Magnetstimulation (TMS)***

Bei der Anwendung am Gehirn spricht man von transkranieller Magnetstimulation. Die transkranielle (aus dem Lateinischen: durch den intakten Schädel) Magnetstimulation, kurz TMS, ist eine der interessantesten Anwendungen der Magnetstimulation. Aufgrund des niedrigen magnetischen Widerstandes der Schädeldecke erreicht das Magnetfeld der Spule praktisch ungeschwächt das Gehirn und kann dort sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden.

### ***Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS)***

Reizt man die Innervationszone eines Muskels mit einer Pulsfrequenz von 20 bis 30 Pulsen pro Sekunde, so kontrahiert sich dieser unwillkürlich. Bei dieser Anwendung an der Peripherie (Arm- und Beinmuskulatur) spricht man von peripherer Magnetstimulation, kurz rPMS. Hierzu zählt auch die Stimulation der Spinalnerven, die im Wirbelkanal der Wirbelsäule verlaufen.

### ***Repetitive Magnetstimulation (rTMS/rPMS)***

Die Anwendung rasch und regelmäßig aufeinander folgender Einzelstimuli wird als repetitive TMS (rTMS) bzw. PMS (rPMS) bezeichnet. Die Impulsfrequenz beträgt hierbei zwischen einem Hertz und bis zu 50 Herz, d.h. maximal werden 50 Pulse in einer Sekunde abgegeben. Im Unterschied zur Stimulation mit Einzelreizen können bei der repetitiven Magnetstimulation durch Modulation der Frequenz hemmende (niederfrequente rTMS) oder aktivierende (hochfrequente rTMS) Effekte auf die Nervenaktivität erzielt werden.

Eine ausführliche Behandlung der technischen Aspekte der Magnetstimulation, fokussiert auf das Themengebiet Stimulationsspulen folgt im dritten Kapitel. Dort werden auch die neurophysiologischen Grundlagen, insbesondere die Feldeinkopplung ins Gewebe, behandelt.

## **1.2 Medizinische Einsatzgebiete**

Die magnetische Neurostimulation ist ein Verfahren, dessen Wirksamkeit in einer Vielzahl klinischer Studien bereits nachgewiesen wurde. Verwendet wird die Magnetstimulation derzeit vor allem in der Diagnose, in zahlreichen therapeutischen Fragestellungen und in der neurowissenschaftlichen Forschung.

### 1.2.1 Diagnostisch

Die Magnetstimulation gehört dank ihrer diagnostischen Sensitivität und ihrer einfachen Durchführbarkeit seit ungefähr zehn Jahren zum Repertoire der neurologischen Diagnostik. Gegenüber der Magnetstimulation hat die elektrische Reizung, in der Fachliteratur auch transkranielle elektrische Kortexstimulation, kurz TECS genannt, aufgrund ihrer Schmerzhaftigkeit in der neurophysiologischen Basisdiagnostik der Kortexreizung keine Bedeutung mehr. Die Magnetstimulation ist derzeit die Methode der Wahl zur nicht-invasiven, schmerzlosen Stimulation und Hemmung sensorischer, motorischer und kognitiver Areale der Großhirnrinde.

Der Effekt einer TMS über dem motorischen Kortex wird in einer peripheren Muskelzuckung sichtbar. Technisch erfasst werden diese Muskelzuckungen durch Ableitung der entstehenden elektrischen Potenziale, in der Fachliteratur motorisch evozierte Potenziale genannt; kurz MEP, die mit Oberflächenelektroden der Elektromyographie (EMG) relativ einfach abzuleiten sind. Die Auswertung eines MEP berücksichtigt die Form der Welle, die Amplitude (im  $\mu\text{V}$ -Bereich) und die Latenz. Als Latenz wird die Laufzeit (im ms-Bereich) zwischen dem Stimulationspuls, der im motorischen Kortex gesetzt wird, und dem Eintreten der Muskelreaktion definiert. Latenzverlängerungen deuten auf eine Schädigung der Myelinisierung, der Isolationsschicht der Nervenzellen hin. Die Amplitude (im  $\mu\text{V}$ -Bereich) und Form eines MEP geben Hinweise zur Anzahl und Verteilung der Nervenstruktur.

Bestimmte Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarkes, wie z.B. Multiple Sklerose, führen zu Veränderungen der MEP und können somit wichtige diagnostische Aussagen ermöglichen. Ebenso von diagnostischem Interesse ist die Veränderung von Reizschwellen bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie z.B. Migräne oder Epilepsie. Die Anwendung von Psychopharmaka oder Drogen kann ebenso anhand der veränderten Reizschwelle festgestellt werden.

Der diagnostische Einsatz der PMS wird im intra-operativen Monitoring, kurz IOM, der Notfallmedizin und Unfallchirurgie eingesetzt. Die Anwendung der Stimulationsspule erfolgt hier spinal, also an der Wirbelsäule. Der Stimulus wird in die Spinalnerven, die geschützt im Wirbelkanal verlaufen, induziert. Die Funktionsdiagnose kann so berührungslos entlang der Wirbelsäule des Patienten erfolgen.

Die funktionelle Zuordnung von im Gehirn repräsentierten Arealen und den zugehörigen Muskeln ist eine weitere diagnostische Möglichkeit der transkraniellen Magnetstimulation (kurz TMS). Hierzu ist allerdings eine Navigation der Stimulationsspule und eine ent-

sprechende Feedback-Visualisierung, wo eigentlich genau am Gehirn stimuliert wird, unabdingbar. Eine nähere Betrachtung folgt im vierten Kapitel (Kapitel 4.3.3 Navigiertes Spulenarray für die Humanmedizin).

## 1.2.2 Therapeutisch

Die transkraniellen Stimulationsverfahren befinden sich im Hinblick auf ihre Nutzbarkeit zur Therapie neurologischer Erkrankungen noch im Anfangsstadium der wissenschaftlichen Evaluation.

Generell bietet nur die repetitive Magnetstimulation therapeutische Möglichkeiten, da sie durch die aufeinander folgenden Pulse nachhaltige therapeutische Effekte erzielen kann. Speziell die Modulation der Stimulationsfrequenz im Bereich von einem bis typischerweise dreißig Hertz ermöglicht es, selektiv Gehirnbereiche zu hemmen oder zu aktivieren.

Der Therapieerfolg der rTMS in den verschiedenen Disziplinen, speziell in den psychiatrischen Fachgebieten, ist noch stark umstritten. Der Grund hierfür liegt sicherlich in den darstellbaren Ergebnissen. Eine Stimulation des motorischen Kortex äußert sich unwillkürlich in einer entsprechenden Muskelreaktion, die qualitativ messbar ist. Eine Stimulation des präfrontalen Kortex hingegen bewirkt keine motorische Reaktion. Umso mehr sind in dieser Disziplin placebo-kontrollierte Studien unabdingbar, um den tatsächlichen Erfolg der Stimulationssitzung zu quantifizieren.

Die rTMS wird derzeit für die Behandlung von neurologischen Erkrankungen wie z.B. Tinnitus, Epilepsie oder Parkinson vorgeschlagen, ebenso in der Psychiatrie für die Therapie affektiver Störungen, allem voran bei Depressionen.

### ***Neurologische Krankheitsbilder***

- Apoplex (Schlaganfall)
- Epilepsie
- Morbus Parkinson
- neuromodulatorische Effekte

### ***Psychiatrische Krankheitsbilder***

- Therapieresistente Depressionen
- Posttraumatische Belastungsstörung
- Zwangsstörung

- Manien
- Tinnitus

### 1.2.2.1 Neurologische Krankheitsbilder

#### *Apoplex*

In Deutschland erleiden jährlich zwischen 160.000 und 200.000 Menschen einen Schlaganfall. Der Apoplex ist die häufigste Ursache von Behinderungen und die dritthäufigste Todesursache - nach Herzinfarkt und Krebserkrankungen.

In der Nachbehandlung des Schlaganfalles wird versucht, verlorene Fähigkeiten wieder zu erlernen, so dass der Schlaganfallpatient sein Leben alleine meistern kann. Traditionell wird mit Hilfe der Ergotherapie und Logopädie (Sprachschulung) und der Physiotherapie (körperliche Funktionalität) versucht, den Patienten zu helfen.

Teilweise können andere Hirnbereiche die verloren gegangenen Funktionen der abgestorbenen Bereiche übernehmen. Häufig sind nicht die eigentlichen Kontrollzentren zerstört, sondern Verbindungswege unterbrochen, die durch konsequente Förderung und Stimulation des Patienten neu gebahnt werden können. Diese Fähigkeit der Reorganisation ist besonders in der ersten Phase nach dem Anfall sehr ausgeprägt

Hemiplegiker, halbseitig gelähmte Patienten, neigen häufig dazu, ihre gelähmte Seite zu vernachlässigen und dafür ihre Einschränkungen umso mehr mit ihrer beweglichen Körperhälfte zu kompensieren. Solche einseitigen Bewegungen helfen dem Patienten jedoch nur vordergründig, da die mehr betroffene Seite gar nicht die Möglichkeit erhält, neue Informationen zu empfangen und zu verarbeiten. Das Gehirn kommt also gar nicht in Verlegenheit, sich umzuorganisieren. Stattdessen besteht auf Grund asymmetrischer Bewegungen eher noch die Gefahr, schmerzhaft Spastiken zu entwickeln.

Der Einsatz der repetitiven peripheren Magnetstimulation (rPMS) in der Neurorehabilitation geht über den physiotherapeutischen Ansatz hinaus. Da der Patient die gelähmte Extremität nicht mehr normal einsetzen kann, fehlt auch ein wichtiger Teil des sensorischen Zustromes ins Gehirn. Durch künstliche Erzeugung der verloren gegangenen Bewegung mittels Magnetstimulation kann man diesen sensorischen Zustrom wieder herstellen. Dabei entsteht ein neuronaler Informationsstrom, der dem physiologischen, sensorischen Einstrom aus willkürlichen Bewegungen sehr ähnlich ist. Er gelangt über das Rückenmark zum geschädigten Gehirn. Dort werden nicht aktive, ungeschädigte Gehirnbereiche angeregt, die

Funktion der geschädigten Bereiche zu übernehmen. Der sensorische Reizeinstrom, wie er durch die repetitive Magnetstimulation im Gehirn hervorgerufen werden kann, wirkt sich extrem günstig auf diese Neuorganisation der Gehirnareale aus. Im Gegensatz zu anderen Stimulationsverfahren aktiviert der rPMS ausschließlich sensomotorische Nervenfasern, schmerzleitende Nervenbahnen werden nicht aktiviert. Nach der Stimulationsbehandlung können die Patienten Bewegungen der teilgelähmten Extremitäten besser und effektiver durchführen als vorher.

Die Erforschung der „Umorganisationsfähigkeit“ des Gehirns ist derzeit noch Stand der Forschung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein geeignetes Spulenarray entwickelt (Kapitel 4.2 Spulenarray für die Neurowissenschaft), welches die gleichzeitige Stimulation von mehreren Gehirnarealen ermöglicht. Durch gezielte Stimulation einzelner Regionen will man die Kommunikation der Hirnhälften untereinander besser verstehen und langfristig neue Therapiestrategien entwickeln.

### *Epilepsie*

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten chronischen Krankheiten der Menschheit. Rund 0,5 Prozent der Menschen leiden an einer Epilepsie, allein in Deutschland gibt es fast 500.000 Betroffene. Die Krankheit tritt genauso häufig wie die Zuckerkrankheit auf. Wegen des oftmals bizarren Erscheinungsbildes von epileptischen Anfällen wurde Epilepsie-Kranken früher nachgesagt, sie seien besessen. Heutzutage leiden Epileptiker vor allem an den sozialen Problemen, die die unkontrollierten Krampfanfälle mit sich bringen.

Ein epileptischer Anfall ist eine Folge von synchronen Entladungen von Neuronengruppen im Gehirn, die weder steuer- noch unterdrückbar sind. Der Grundgedanke bei der Therapie von Epilepsie-Patienten ist es, eine Normalisierung dieser überaktiven Nervenzellen zu erreichen. Dass durch Stimulation von Nervenzellen eine therapeutische antiepileptische Wirkung erzielt werden kann, erscheint zunächst paradox. Im Gehirn existiert ein weit verzweigtes Netz exzitatorischer (erregender) und inhibitorischer (hemmender) Nervenzellen, die sich gegenseitig beeinflussen. Eine gezielte künstliche Aktivierung der inhibitorischen Nervenzellen könnte den gewünschten Bremseffekt auf die überaktiven epileptischen Nervenzellen haben. Grundlage für einen nachhaltigen Effekt – und nur der ist therapeutisch nutzbar – ist die repetitive Anwendung von TMS, kurz rTMS. Obwohl der genaue Mechanismus der rTMS bisher weitgehend unbekannt ist, hat sich gezeigt, dass Serien mit einigen hundert Magnetimpulsen mit einer sehr niedrigen Wiederholrate offenbar zu einer Erregungshemmung im stimulierten Gebiet führten, die für eine bestimmte Zeit nach Ende der Stimulation andauert und dann wieder zurückgeht [Tergau 2003].



Generell wird der rTMS mit über 10 Hz Pulsfrequenz eine über Minuten bis Stunden anhaltende gesteigerte Erregbarkeit zugeschrieben. Pascual-Leone beschreibt diesen Effekt der Langzeitpotenzierung (in der Fachliteratur bekannt als „LTP“ - long term potentiation), also einer Abnahme der kortikalen Reizschwelle nach 15 min rTMS mit 10 Hz über dem Motor-kortex [Pascual-Leone 1994c].

Der TMS, also der Anwendung von Einzelpulsen mit einer Frequenz von unter 1 Hz, wird hingegen ein gegenteiliger Effekt zugeschrieben [Chen 1997]. Die anhaltende Abnahme der neuronalen Erregbarkeit wird als Langzeitinhibition (in der Fachliteratur bekannt als „LTD“ – long term depression) beschrieben. Wassermann berichtet von einer über mehrere Sekunden bis Minuten anhaltenden Inhibition des motorischen Kortex (sichtbar anhand der motorisch evozierten Potenziale) nach einer TMS mit 1 Hz [Wassermann 1996].

Der Einsatz von verschiedenen Frequenzprotokollen der rTMS kann vermutlich das Erregungsniveau neuronaler Verbände künstlich erhöhen und zum ursprünglichen Niveau zurück bringen. Dieser Effekt wird "Quenching" genannt und öffnet eine neue Therapie-strategie in der Epilepsie, die vom großen Nutzen für die Betroffenen sein könnte.

Wie auch die Entwicklung von antiepileptischen Medikamenten meist mehr als ein Jahr-zehnt in Anspruch nehmen kann, wird es auch hier einen erheblichen Aufwand erfordern, die antiepileptische Wirksamkeit der rTMS in ausreichender Weise zu belegen oder sie gar zu einem anerkannten Therapieverfahren zu entwickeln. Die Ergebnisse einzelner Forschungsgruppen sind zwar ermutigend, aber noch sehr vorläufig. Sie bilden den Aus-gangspunkt für weitere Untersuchungen, bei denen zum einen die generelle Wirksamkeit der rTMS auch in placebo-kontrollierten Studien dargelegt werden soll, zum anderen aber sowohl die Parameter der Stimulation als auch der Mechanismus der Wirksamkeit bestimmt werden müssen.

### ***Morbus Parkinson***

In Deutschland wird derzeit von 300.000 - 400.000 Parkinson Patienten ausgegangen. Die Parkinson-Krankheit ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung. Sie zählt zu den degenerativen Erkrankungen des motorischen Systems. Die drei Hauptsymptome sind Muskelstarre, Muskelzittern und Bewegungsarmut, welche bis hin zur Bewegungs-losigkeit führen kann. Ausgelöst wird sie durch das Absterben von Zellen im Mittelhirn, die den Botenstoff Dopamin herstellen. Der Mangel an Dopamin führt letztlich zu einer Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf die Großhirnrinde.

Pascual-Leone et al. berichteten 1994 als erste über einen positiven Effekt einer TMS des primären sensomotorischen Handareals bei Patienten mit Morbus Parkinson. Bei zehn medizierten Patienten führte eine leicht unterschwellige TMS (Kapitel 3.1.9 Stimulationsparameter) zu einer Verkürzung der Reaktionszeit sowie zu einer Normalisierung des EMG-Musters. In einer weiteren Untersuchung an sechs medizierten Patienten zeigten sie eine Verbesserung von Reaktionsvermögen und Beweglichkeit während einer leicht unterschweligen rTMS. Im unmedizierten Zustand war der Effekt bei denselben Patienten noch konsistenter [Pascual-Leone 1994 a, b, c]. Currà et al. fanden passend hierzu eine signifikante Abnahme der Reaktions- und Bewegungszeit durch die Applikation einer nichtfokalen überschweligen 10-Hz rTMS während einer Zeigebewegung [Currà 1996]. Mally et al. untersuchten den Einfluss einer nichtfokalen, über zehn Tage regelmäßig applizierten 1-Hz rTMS über dem Vertex mit verschiedenen Reizintensitäten bei 49 medizierten Patienten mit Morbus Parkinson. In dieser Studie zeigte sich eine lang anhaltende Besserung der Beweglichkeit in Abhängigkeit von der Intensität [Mally 1999]. Mentschel et al. untersuchten das Potential der rTMS, die Pathophysiologie des Morbus Parkinson in vivo zu erforschen und kurzzeitig zu modulieren. Ihre Untersuchungen belegen einen kurzzeitigen günstigen Effekt einer unterschweligen 5-Hz rTMS des primärmotorischen Handareals auf die Handfunktion bei Patienten mit Morbus Parkinson [Mentschel 2002]. Weiterhin gibt es Berichte über therapeutische Effekte, bei denen eine unterschwellige rTMS bei Parkinsonpatienten schnellere Reaktionszeiten ermöglichte und eine Verbesserung der Akinese bewirkte [Pascual-Leone 1993, 1994 b].

### ***Neuromodulatorische Effekte***

Am National Institute of Health (Bethesda, Maryland, USA) wurde erstmals gezeigt, dass eine rTMS über dem primär motorischen Kortex nicht nur während der Stimulation, sondern auch über den Zeitraum der Stimulation hinaus zu einer Modulation der kortikospinalen Exzitabilität führt [Chen 1997; Pascual-Leone 1995]. So bewirkte eine rTMS über dem linken motorischen Handareal mit einer Frequenz von 1 Hz eine mehr als zehn Minuten anhaltende Reduktion der motorischen Antworten in der kontralateralen Hand [Chen 1997]. Dahingegen führte eine rTMS mit Frequenzen von 5 Hz und mehr zu einer mehrminütigen Zunahme der motorischen Antwort des kontralateralen Armes [Pascual-Leone 1995]. Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) konnte zudem gezeigt werden, dass eine unterschwellige 5 Hz rTMS zu einer anhaltenden Aktivierung nicht nur im stimulierten Motorkortex, sondern auch in mit dem Motorkortex in Verbindung stehenden Hirnregionen führte [Siebner 2000].

### 1.2.2.2 Psychiatrische Krankheitsbilder

#### ***Therapieresistente Depressionen***

Die Depression ist eine psychische Störung, die sich durch Gefühle der Wertlosigkeit, Traurigkeit, Hilf- und Hoffnungslosigkeit sowie durch Schuldgefühle auszeichnet. Die Krankheit trifft Männer und Frauen aller Altersgruppen und sozialen Schichten, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. In Deutschland erkranken ca. 20 Prozent der Bundesbürger einmal in ihrem Leben an einer Depression, das heißt ungefähr jede 4. Frau und jeder 10. Mann sind betroffen. Zehn bis fünfzehn Prozent aller Depressionskranken begehen Selbstmord.

Insbesondere bei schweren und über lange Zeit gegen medikamentöse Behandlung resistenten Depressionen werden wieder stärker nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren geprüft.

- Bei therapie- und pharmakaresistenten Patienten ist die derzeit wichtigste Behandlungsmethode die Elektrokrampftherapie (EKT). Nachdem der Patient in Vollnarkose versetzt worden ist, werden hierbei über Oberflächenelektroden ein oder mehrere starke Stromimpulse appliziert, die den gesamten Kortex depolarisieren und somit den gewünschten generalisierenden Krampfanfall auslösen. Auch wenn diese Methode abenteuerlich klingt und mit großen Nebenwirkungen verbunden ist, wird sie seit den 30er Jahren mit guten Erfolgsquoten angewandt.
- Die Vagusnerv-Stimulation, bei der eine Art Herzschrittmacher im Abstand von einigen Minuten jeweils kleine elektrische Impulse an den Vagusnerv schickt, wird derzeit in einigen Studien untersucht. Diese Therapie, die ansonsten insbesondere bei Epilepsie-Patienten Anwendung findet, scheint bei etwa 30 bis 40 Prozent der ansonsten therapieresistenten Patienten anzuschlagen.
- Seit wenigen Jahren werden Möglichkeiten untersucht, mittels der TMS nicht-invasiv tiefere Hirnregionen elektrisch zu stimulieren und so, in Analogie zur EKT, eine antidepressive Wirkung zu erzielen. Im Gegensatz zur EKT ist die Idee hierbei, gezielte Kortexareale unterhalb der Krampfschwelle zu stimulieren, so dass für eine antidepressive Wirkung nicht die Aktivierung des gesamten Gehirns mittels eines generalisierenden Anfalls erforderlich ist. Dies hätte große Vorteile, da dieses

Verfahren schonend und ohne Narkose angewendet werden kann. Mehrere Einzelfallanwendungen, aber auch schon mehrere klinisch kontrollierte Studien zeigen, dass dieses Verfahren zu einer Erweiterung des Spektrums antidepressiver Behandlungsverfahren führen könnte. Hierbei wurde über dem linken dorsolateralen, präfrontalen Kortex stimuliert, da hier durch die bildgebenden Methoden die Depression am besten untersucht worden ist [George 1995; Klein 1999 a, b; Pascual-Leone 1996; Padberg 2004]. Eine weitere technische Entwicklung, die Neuronavigation der Stimulationsspule, würde besonders bei der Stimulation des präfrontalen Kortex von Bedeutung sein, da im Gegensatz zu einer Stimulation des Motorkortex keine direkte Antwort auf einen Stimulationspuls vorliegen kann (Kapitel 5: Neuronavigation der TMS).

### ***Biochemische Ursachen***

Im Gegensatz zur reaktiven Depression, die beispielsweise als Folge des Verlustes eines geliebten Menschen auftreten kann und normalerweise nach einer gewissen Zeit wieder abklingt, liegen der endogenen Depressionsform biochemische Ursachen zugrunde. Möglicherweise erfahren die für die Modulation der Affektivität zuständigen neuronalen Netzwerke bei anhaltender negativer Färbung des Wahrnehmens und Denkens neurohumorale, neurobiologische und physiologische Veränderungen auch auf strukturellen Ebenen. Es entstehen alternative Wege der Informationsverarbeitung, was wiederum zu einer gestörten Wahrnehmung emotional neutraler Ereignisse der Umwelt führt. Seit Einführung der funktionellen Bildgebung konnte gezeigt werden, dass eine Störung des präfrontalen Kortex (PFC) der endogenen Depression zugrunde liegt, was sich in Form einer verminderten Stoffwechsellage (Hypermetabolismus) vor allem im linken PFC zeigt.

Die aktuelle Datenlage zur repetitiven TMS bei depressiven Erkrankungen ist viel versprechend, lässt jedoch noch keine allgemeine Empfehlung für die Praxis zu. Nach dem bisherigen Kenntnisstand könnte die Methode eines Tages ihren Platz in der Stufentherapie der Depression finden und die therapeutische Lücke zwischen primären Behandlungsformen (Pharmakotherapie, Psychotherapie) und der Elektrokrampftherapie (EKT) schließen. Die geringen Nebenwirkungen und gute Verträglichkeit der rTMS legen dabei eher einen frühzeitigen Einsatz nahe im Gegensatz zur EKT.

### ***Tinnitus***

Drei Millionen Menschen in Deutschland leiden unter einem chronischen Tinnitus. Die Hälfte davon leidet infolge des ständigen Pfeifens massiv unter Schlafstörungen, Depressionen und Konzentrationsschwierigkeiten. Auf Grund der zunehmenden Lärm- und

Stressbelastung steigert die Zahl der Neuerkrankungen, die derzeit rund 300.000 im Jahr beträgt. Man spricht daher in Deutschland mitunter schon von einer Volkskrankheit.

Der Ansatz zur Entwicklung neuartiger Tinnitus Therapien mittels der rTMS beruht auf einem kortikalen Befund der Mediziner. Sie haben herausgefunden, dass bei Tinnituspatienten bestimmte Areale des Gehirns überaktiv sind. Wenn diese Hirnregionen durch die rTMS gehemmt werden, können die Nervenzellen nicht mehr richtig arbeiten und die lästigen Ohrgeräusche werden unterdrückt.

In Testreihen gelang es dem Tübinger Psychiater Plewnia, je nach Dauer der Magnetstimulation den Tinnitus zwischen einigen Sekunden und bis zu einer halben Stunde abzuschwächen. "Bei einer täglichen Stimulation lässt sich das Ohrenpfeifen zwar zum Teil länger anhalten, aber leider noch nicht im gewünschten Maße reduzieren", sagte Plewnia. Er hoffe auf eine Kombination von Magnetstimulation mit Medikamentengabe und Verhaltenstherapie [Ohrgeräusche – Magnetfelder können Tinnitus schächen, Stern vom 19.10.2005].

### ***Postrauematische Belastungsstörung (PTSD)***

Ergebnisse von Neuroimaging Studien zur PTSD zeigen, dass diese Patienten einen gesteigerten Blutfluss oder einen erhöhten Metabolismus in limbischen und paralimbischen Strukturen sowie im frontalen Kortex im PET aufweisen, wenn sie aufgefordert werden, traumatische Situationen in Erinnerung zu bringen. Es gibt heute zunehmend Hinweise dafür, dass die rTMS mit niedrigen Frequenzen zu einer Reduktion des regionalen zerebralen Metabolismus in den stimulierten Gebieten bei Normalpersonen führt. Unter der Hypothese, dass niederfrequente rTMS eine Normalisierung des erhöhten Metabolismus verursachen könnte, behandelten McCann et al zwei PTSD Patienten mit rTMS über dem rechten präfrontalen Kortex [McCann 1998]. Beide Patienten berichteten von einer Besserung der Symptome. Eine PET-Kontrolluntersuchung ergab eine signifikante Reduktion des zerebralen Metabolismus.

### ***Zwangsstörung***

Mehrere Neuroimaging Studien, insbesondere mit Hilfe der PET, weisen einen präfrontalen Hypermetabolismus bzw. eine Hyperperfusion dieses Bereichs bei nicht-medizierten Patienten auf, die unter Zwangsstörungen leiden. Bei Zwangskranken drängen sich entweder bestimmte Gedanken auf und kreisen gegen den Willen der Patienten, oder es werden Handlungen ausgeführt, die für sinnlos gehalten werden und gegen die sich die

Person - wenn überhaupt - nur unter stärksten Anstrengungen wehren kann. Unter der Vorstellung, dass eine rTMS des präfrontalen Kortex Gedächtnisfunktionen beeinflussen kann, behandelten Greenberg et al zwölf zwangsgestörte Patienten mittels rTMS [Greenberg 1997]. Stimuliert wurde links und rechts präfrontal. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion von Zwangsimpulsen und Zwangshandlungen bis zu acht Stunden Dauer, allerdings nur nach rechts präfrontaler Stimulation.

## ***Manien***

Die EKT wird seit vielen Jahren bei Manien genau so effektiv wie bei Depressionen angewandt. Grisaru und Mitarbeiter behandelten in einer doppelblinden Studie 16 Maniker mit rTMS als Add-on-Therapie über dem linken und rechten präfrontalen Kortex [Grisaru 1998]. Es zeigte sich nach rechts präfrontaler Stimulation eine signifikante Besserung der manischen Symptomatik.

### 1.2.3 Forschung

#### ***Neurophysiologisches Forschungsinstrument***

Die Neurophysiologie beschäftigt sich generell mit der Funktionsweise des Nervensystems. Die zellphysiologischen Grundlagen der Nervenübertragung sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Es existieren zahlreiche Untersuchungen auf molekularer und zellulärer Basis, auch die makroskopisch strukturelle und systematische Organisation des Gehirns ist weitestgehend erforscht. Eine Lücke des Wissenstandes findet man auf Netzwerkebene: wie funktioniert die Signalübertragung zwischen Nervenzellen, wie entsteht diese Spontanaktivität, wie funktioniert das neuronale dynamische Netzwerk, wie können extern künstlich erzeugte Magnetfelder die Nervenzellen aktivieren oder hemmen?

Die Fähigkeit der Magnetstimulation, sowohl excitatorisch aber auch inhibitorisch auf die jeweilige Kortexregion zu wirken, ermöglicht eine räumlich und zeitlich sehr genaue vorübergehende Hemmung der Funktion selektiver Hirnregionen.

In den letzten Jahren wurde die rTMS bei zahlreichen neurophysiologischen Untersuchungen eingesetzt. Durch die Interferenz der rTMS mit der Hirnfunktion lässt sich die spezifische Bedeutung des stimulierten Kortexareals für eine funktionelle Aufgabe zuordnen [George 1999]. Da sich bei der rTMS während der Reizserien die Einzelreize im stimulierten Gehirnareal räumlich und zeitlich aufsummieren, ist es mit der repetitiven Magnetstimulation leichter, eine Funktionsstörung zu induzieren als mit der Einzelreiz-

stimulation [Wassermann 1996; Brandt 1997; Walsh 1999]. Zu diesem Zweck appliziert man in der Regel eine hochfrequente rTMS-Serie von kurzer Dauer und untersucht deren Effekte auf die Durchführung einer motorischen Aufgabe.

Die rTMS wird auch zunehmend mit verschiedenen bildgebenden Verfahren wie Positronentomographie, funktioneller Magnetresonanztomographie und EEG-Mapping kombiniert, um die regionale Exzitabilität, die interregionale Konnektivität sowie die kortikale Plastizität des menschlichen Gehirns bildgebend zu untersuchen [Siebner 2000; Paus 1999; Paus 1997]. Die Untersuchung topographischer Lokalisation von motorischen Arealen beschreiben Wassermann et al. [Wassermann 1993]. Des Weiteren findet die moderne TMS auch Anwendung in der Grundlagenforschung zur Untersuchung von höheren Hirnfunktionen, die nicht-invasiv stimuliert werden können [Sackheim 1994].

### ***Kognitionsforschung***

Von wissenschaftlichem Interesse ist vor allem die kurzfristige Störung einer kleinen Hirnregion, um deren physiologische Funktion zu untersuchen (Entwicklung eines hochpräzisen Spulenarrays in Kapitel 4). So kann man mit der Magnetstimulation über dem motorischen Kortex Muskelzuckungen auslösen, über der Sehrinde kann man Phosphene (künstliche Lichtwahrnehmung), aber auch Skotome (Teilausfall des Sichtfeldes) erzeugen. Die rTMS von Hirnregionen, die für unsere Sprache zuständig sind, kann für einige Minuten zur Verschlechterung der sprachlichen Ausdrucksfähigkeit der Probanden führen.

Die rTMS kann zu einer Gewöhnung an die Stimulation führen, wodurch es zu einer längerfristigen Veränderung der Aktivität der Gehirnrinde im stimulierten Bereich kommen kann. So kann man die Bewegungsfähigkeit von Probanden durch rTMS des motorischen Kortex für einige Minuten verschlechtern. Ebenfalls verändern kann man die Aktivität des präfrontalen Cortex, welches man bei der Behandlung von Depressionen in der Psychiatrie zu nutzen versucht.

### ***Verbesserung der Taktilität während der TMS***

Mit der TMS lässt sich der Tastsinn in den Fingerspitzen verbessern. Dies haben deutsche Wissenschaftler bereits herausgefunden. Das Magnetfeld rekrutiert offenbar zusätzliche Nervenzellen im Gehirn für bestimmte Finger. So lässt sich beispielsweise die Tastempfindlichkeit speziell des Zeigefingers erhöhen, berichten Bochumer Wissenschaftler [Tegenthoff 2005]. Sie erprobten das Verfahren an 33 Probanden. Dazu haben sie gezielt die Hirnregion stimuliert, die für den rechten Zeigefinger zuständig ist, und gleichzeitig die

Tastempfindlichkeit dieses Fingers gemessen. Als Maß dafür diente der Abstand zweier Nadeln, die gerade noch als zwei getrennte Objekte wahrgenommen werden konnten. Experimente ergaben, dass eine Behandlung mit der rTMS eine etwa 15-prozentige Steigerung dieser Fähigkeit bewirkte. Dieser Effekt klang nach der Stimulation zwar ab, war jedoch selbst zwei Stunden später noch deutlich messbar. Wie die TMS die Hirnfunktionen verändert, konnten die Forscher anhand der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nachweisen, bei der die Aktivität der einzelnen Hirnareale während einer Bewegung oder einer Tätigkeit direkt gemessen werden kann. Dabei zeigte sich, dass bei den stimulierten Probanden die Zahl der für den Zeigefinger aktiven Nervenzellen vorübergehend zunahm [Strom im Kopf – Magnetfeld verbessert den Tastsinn, Der Spiegel 18.10.2005].

### 1.3 Risiken und Nebenwirkungen

Die Einzelpuls-Magnetstimulation wird als sichere und nebenwirkungsfreie Methode eingestuft. Die repetitive Magnetstimulation hingegen birgt potentielle Risiken, da sie kortikale Prozesse hemmen oder fördern kann. Das größte bekannte Risiko ist der epileptische Anfall. Nachdem bis 1996 sieben Anfälle durch die Behandlung mit rTMS bekannt wurden, wurde im Juni 1996 ein internationales Treffen organisiert, um Sicherheitsrichtlinien festzulegen. Seit Einführung dieser Wassermann Sicherheitsrichtlinien sind keinerlei Vorfälle mehr bekannt. Umfangreiche klinische Untersuchungen wurden zu grundlegenden Risikoaspekten, wie der Energieübertragung ins Gewebe, der Beeinflussung von Vitalparametern, struktureller Gewebeveränderungen sowie mechanischer und akustischer Effekte durchgeführt. Absolute Kontraindikationen sind elektronische Implantate, intrakranielle Metallpartikel oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte. Relative Vorsicht ist bei schwerem Schädelhirntrauma oder Hirnoperationen sowie Kopfschmerzsyndromen und Schwangerschaft geboten. Relevante Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen während und nach der rTMS und die Verstärkung bereits bestehender Kopfschmerzsymptome.

#### 1.3.1 Der epileptische Anfall

Das einzig ernsthafte Risiko der Magnetstimulation ist ein während der repetitiven Stimulation des Gehirnes ungewollt auftretender epileptischer Anfall. Die repetitive periphere Stimulation, die Stimulation der Extremitäten Arm und Beine sowie der Wirbelsäule, ist hingegen nebenwirkungsfrei.



Ein epileptischer Anfall kann nur bei der Anwendung der rTMS, also der Anwendung von Reizserien am Kortex, auftreten. Die Wahrscheinlichkeit hängt jedoch entscheidend von den Stimulationsparametern (Kapitel 3.2.1 Stimulationsparameter) ab. Bei hoher Stimulationsfrequenz und Intensität sowie bei langer Reizdauer und zu kurzem Zeitintervall zwischen den Reizserien kommt es zu einem Zustand gesteigerter Kortexerregbarkeit. Als Folge eines Summationseffekts kann es zu einer intra-kortikalen Erregungsausbreitung kommen, so dass auch bei gesunden Menschen dadurch ein sekundär generalisierter Anfall ausgelöst werden kann. Bei den gleichen Stimulationskonditionen kann es außerdem zu Nachentladungen kommen, einer über die Stimulation hinaus anhaltende Muskelaktivierung nach kortikaler Stimulation des motorischen Areals. Epilepsiepatienten sind hierbei besonders gefährdet, weshalb vor einer rTMS-Behandlung unbedingt eine umfassende Nutzen-Risiko-Analyse durch den Arzt erfolgen sollte.

### 1.3.2 Sicherheitsrichtlinien nach Wassermann

Um Epilepsieanfälle zu vermeiden, werden die Magnetfeldintensitäten anhand von Einzelreizen an die Motorschwelle des jeweiligen Patienten angepasst (Kapitel 3.1.9.3 Normierung anhand der motorischen Schwelle). Erst bei Identifikation dieser Schwelle und somit der benötigten Intensität wird repetitiv gepulst. Die Kombination verschiedener Intensitäten, Frequenzen und Serienlängen ist limitiert durch Sicherheitskriterien, die auf der Basis einer Konsensuskonferenz ermittelt wurden. Diese Kriterien [Wassermann 1998] sollten sowohl bei Therapieversuchen als auch bei wissenschaftlichen Untersuchungen eingehalten werden.

### 1.3.3 Recherche über gemeldete Vorfälle

Eine Recherche in der „Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE)“ Datenbank der Food and Drug Administration (FDA) der USA führte zu folgendem Ergebnis: Seit Einführung der Wassermann Kriterien 1998 ist die Methode der magnetischen Neurostimulation bei Einhaltung von Sicherheitsrichtlinien als sichere Methode einzustufen. Ein einziger Vorfall wurde am 16.10.2002 gemeldet. Während einer Stimulations-sitzung (Hersteller Medtronic, Produkt Maglite 25) meldete eine im Raum anwesende Person Herzrhythmusstörungen. Eine Untersuchung beim Kardiologen ergab, dass der Herzschrittmacher in seiner Funktion durch das Magnetfeld gestört worden war.

**Tabelle 1-1: MAUDE Datenbank Recherche. Relevante Suchbegriffe, die im direkten Zusammenhang mit der magnetischen Neurostimulation stehen, wurden im relevanten Zeitraum überprüft.**  
**Anmerkung: k.M. bedeutet keine Meldung.**

Suchbegriff k.M.: keine Meldung	< 1998	1998 – 1999	2000 – 2001	2002 – 2004
<i>Magnetischer Stimulator</i>	k.M.	k.M.	k.M.	Herzschritt- macher
<i>Stimulationsspule</i>	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.
<i>Repetitive Magnetische Stimulation</i>	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.
<i>Transkranielle Magnetische Stimulation</i>	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.

### 1.3.4 Grundlegende Untersuchungen

#### 1.3.4.1 Energieübertragung auf das Gewebe

Die Energieabgabe einer Stimulationsspule pro Puls beträgt zwischen 100 und 300 Joule pro Puls (Kapitel 3.1 Technische Grundlagen). Die dabei im Gewebe wirksame Energie liegt aufgrund der schlechten Einkopplung, begründet durch die geringe Leitfähigkeit des menschlichen Gewebes, im  $\mu\text{Joule}$ - Bereich. Auch im Vergleich zur Elektrokrampftherapie ist die mit der Magnetstimulation auf das Gewebe übertragene Energie um den Faktor  $10^6$  kleiner. Die induzierten Ströme im Hirngewebe betragen nur etwa das  $10^{-5}$ fache der im kA-Bereich liegenden Spulenströme. Der durchschnittliche Hirnmetabolismus (Stoffwechselrate) eines Erwachsenen liegt bei 13 Watt, durch die TMS wird Energie im Bereich von mW eingestreut – also unbedenklich. Unter der Annahme einer spezifischen Wärmekapazität von Wasser und Vernachlässigung von thermischen Energieverlusten könnte im Gehirn maximal eine Gewebeerwärmung von  $2 \times 10^{-6}$  Grad Celsius pro Puls auftreten. [Barker 1990].

#### 1.3.4.2 Strukturelle Gewebeveränderungen

Ravnborg et al führten Untersuchungen an der Blut-Hirn-Schranke von Ratten durch. Die Blut-Hirn-Schranke dient dem Schutz des Gehirns vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern und Toxinen, schwankenden Bedingungen und Botenmolekülen des Blutes. Es wurden keinerlei Anhaltspunkte für stimulationsbedingte Gewebeschäden gefunden [Ravnborg 1990]. Bei Tieren [Counter 1993] und Patienten [Gordon 1990; Gates 1992] wurde vor einer Temporallappenresektion mit hohen Stimulusintensitäten und - frequenzen

intensiv repetitiv magnetisch stimuliert. Bei den histopathologischen Untersuchungen der Gehirnschnitte wurden keinerlei kortikale Gewebeschäden gefunden.

#### 1.3.4.3 Beeinflussung von Vitalparametern

##### ***Hirnperfusion***

Während einer motorisch überschwelligem Reizung mit einem sichtbaren Bewegungseffekt im Bereich der kleinen Handmuskeln stieg die Strömungsgeschwindigkeit in der mittleren Gehirnschlagader (Arteria cerebri media) um 20-30 % an [Wassermann 1996]. Dies entsprach etwa der Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit bei willkürlich durchgeführten isolierten Daumenbewegungen. Dagegen war unter beiden genannten Bedingungen keine Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit in der Halsschlagader (Arteria carotis interna) zu messen. Eine unterschwellige Stimulation des Motorkortex ergab keine signifikante Änderung der Blutversorgung des Gehirnes.

##### ***Höhere Hirnfunktionen***

Die Beeinflussung von höher organisierten Hirnfunktionen wie beispielsweise Gedächtnisleistungen, Sprechen und Zählen sowie Ausführung von motorischen Programmen durch die Magnetstimulation ist bei Patienten beabsichtigt.

Für verschiedene Reizbedingungen bei Normalpersonen fanden sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe keine signifikanten Änderungen des Kurzzeitgedächtnisses [Ferbart 1990]. In anderen Versuchen zur Wiedergabe von verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisinhalten fanden sich bei Normalpersonen ebenfalls keine Veränderungen [Düzel 1992].

##### ***Herz- und Kreislauffunktionen***

Aus zahlreichen Studien ist bereits bekannt, dass mit üblichen Stimulationsstärken bei der diagnostischen Anwendung der Magnetstimulation keine direkte Beeinflussung des Herzens zu beobachten ist [Meyer 1992]. Ein bei Normalpersonen durchgeführter Vergleich der Blutdrücke und der Pulsfrequenz vor und nach der Applikation von Stimulationsserien ergab keine signifikanten Veränderungen [Levy 1990]. Patienten mit Herzschrittmachern sollten generell nicht mit der Magnetstimulation behandelt werden oder sich während einer Stimulationssitzung im Raum befinden (Kapitel 1.3.3 Recherche über gemeldete Vorfälle). Die starken Magnetfelder der Stimulationsspulen würde die elektronische Steuerung der

Herzschrittmacher stören oder beschädigen [Barker 1990]. Generell sind Herzschrittmacher als Kontraindikation für die Magnetstimulation anzusehen.

### 1.3.4.4 Mechanische und akustische Effekte

Anwender der Magnetstimulation sollten sich bewusst sein, dass hohe Stromstärken in der Spule fließen und große mechanische Kräfte in stark leitfähigen Materialien auftreten können. Die mechanischen Effekte betreffen zum einen die Stimulationsspule selbst und zum anderen metallische Objekte in der Nähe der Spule. Cadwell et al [Cadwell 1990] untersuchten die mechanischen Effekte auf relevante Objekte der klinischen Praxis. Nur geringe oder gar keine messbaren mechanischen Effekte werden mit abnehmender Energieübertragung für folgende Objekte mitgeteilt: Zahnbrücke, Metallrandbrille, chirurgische Nadel, chirurgisches Skalpell, Aneurysmaclip, Stahlnahtmaterial, Goldzahnkrone, Amalgamfüllung. Etwas größere, jedoch als unbedenklich einzustufende mechanische Effekte werden ebenfalls mit abnehmender Energiebetrachtung für folgende Objekte mitgeteilt: Augenabdeckung aus Aluminium, Endoprothesen, insbesondere Hüft-, Knie- oder Schulterprothesen. Potentiell gefährliche mechanische Effekte wurden mitgeteilt für: einen 9-cm-Aluminiumring, amerikanische Münzen und ein an der Kalotte befestigter Kopfring (Halo). Hinzuzufügen ist, dass eine Stimulationsspule niemals in der Nähe von Metallplatten, beispielsweise nicht auf einem Metalltisch entladen werden darf. Auch sollten niemals zwei Spulen in räumlicher Nachbarschaft Pulse abgeben, da die interferierenden Magnetfelder sehr starke mechanische Effekte auf die Spulen ausüben könnten.

Bei der Entladung der Magnetspule entsteht ein akustischer Artefakt mit Schalldruckspitzen bis zu 160 dB auf. Bei der Beurteilung dieser Schalldrücke ist zu berücksichtigen, dass diese nur unwesentlich über Geräuschen des Alltags, beispielsweise lautes Händeklatschen um 130 dB oder der Standarduntersuchung der akustisch evozierten Potentiale mit 120 dB liegen. Dennoch ist insbesondere bei der repetitiven peripheren Stimulation ein Hörschutz für den Patienten oder Probanden ratsam.

### 1.3.5 Kontraindikatoren

Bei Anwendung der Magnetstimulation sollte eine Reihe von Kontraindikationen grundsätzlich beachtet werden. Die rTMS-Behandlung sollte nur im Beisein eines mit der Methode vertrauten Arztes und unter adäquaten medizinischen Versorgungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Liege im Falle eines epileptischen Anfalls, durchgeführt werden.

Absolute Kontraindikationen sind

- implantierte Medizinische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Insulinpumpe),
- Metallimplantate im Kopf und
- erhöhter intrakranieller Druck (Neigung zum epileptischen Anfall).

Relative Vorsicht ist geboten bei

- schwerem Schädelhirntrauma oder Hirnoperationen
- Kopfschmerzsyndromen und
- Schwangerschaft

### 1.3.6 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Kontraindikatoren und der Sicherheitsrichtlinien ist die Magnetstimulation im Gegensatz zu anderen Stimulationsverfahren nahezu frei von Nebenwirkungen. Der Proband oder Patient verspürt während der Stimulation nur ein leichtes Kribbeln oder Zwicken. In Einzelfällen wird von vorübergehenden Kopfschmerzen berichtet. Bei der Gesichtsfeld nahen Stimulation kann es zu einer unbeabsichtigten Mitstimulation der fazialen oder temporalen Muskulatur kommen, die als unangenehm empfunden wird.

Auftretende Kopfschmerzen sprechen jedoch gut auf milde Analgetika an und bilden sich rasch zurück [Wassermann 1996]; bleibende Hörstörungen oder Verschiebungen der Hörschwelle aufgrund des akustischen Stimulationsartefakts wurden nicht beobachtet [Pascual-Leone 1992]. Bleibende Störungen der motorischen und kognitiven Fähigkeiten, wie z.B. Gedächtnisstörungen, konnten nicht nachgewiesen werden [Pascual-Leone 1991].

## 1.4 Historie der Magnetstimulation

Die erste erfolgreiche transkranielle Magnetstimulation wurde 1896 durch den Arzt und Physiker Arsène d'Arsonval durchgeführt. Er nutzte Starkstromspulen, die den Kopf des Probanden vollständig umschlossen und somit unspezifisch stimulierten. Die Probanden sahen Phosphene (flackernde Lichterscheinungen) und erlebten Kreislaufstörungen und Schwindelattacken bis hin zu Bewusstseinsverlusten. Die Experimente wurden 1910 durch Silvanus Thompson bestätigt (Abb. 1-2).



**Abb. 1-2: Silvanus Thompson im Selbstversuch der transkraniellen Magnetstimulation (1910).**



**Abb. 1-3: Der erste klinische Einsatz der transkraniellen Magnetstimulation durch Antony Barker (1985).**

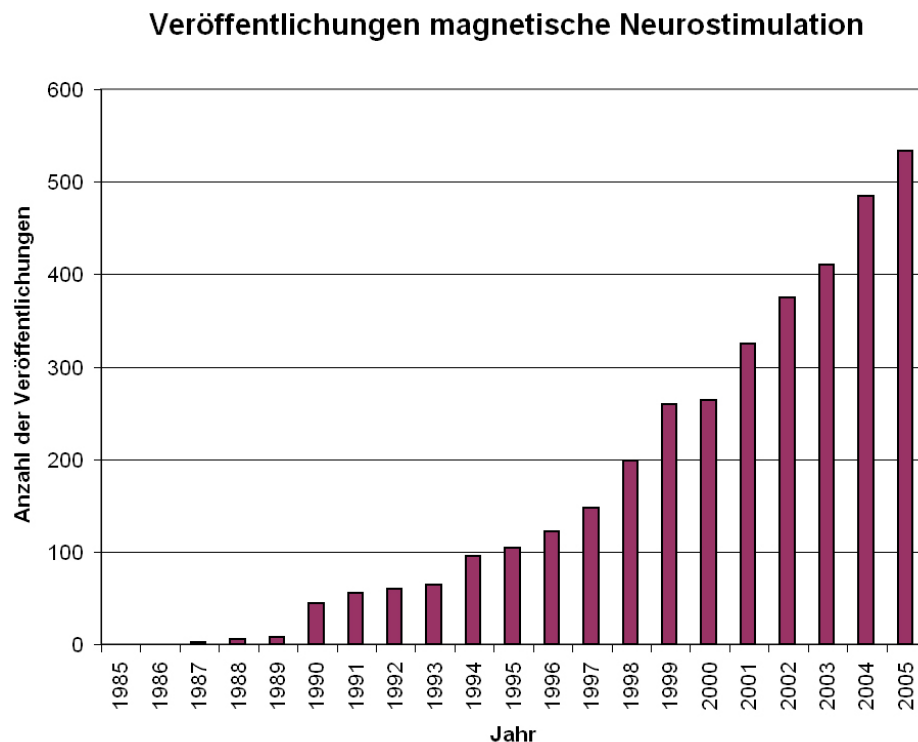
Erst Mitte der 80er Jahre, als die neue Leistungselektronik das Schalten sehr starker Ströme durch kleine und bezahlbare Halbleiterelemente ermöglichte und zusätzlich neue Spulenkonstruktionen eine gezielte Stimulation bestimmter Gehirnregionen erlaubten, stellte Antony Barker an der Universität von Sheffield 1985 eine mildere Variante der Magnetstimulation vor (Abb. 1-3). Die ersten Einzelpuls-Magnetstimulatoren wurden daraufhin von der britischen Firma Magstim kommerziell angeboten. Magstim ist noch heute Marktführer im Bereich der Magnetstimulation.

Die Technik der repetitiven Magnetstimulation (rTMS), also der schnellen Wiederholung der Einzelpulse, wurde erstmalig durch die kanadische Firma Cadwell 1988 vorgestellt. Zunächst wurden Wiederholraten von 30 Hz angeboten. Heute wird die rTMS mit Repetieraten von bis zu 100 Hz durchgeführt.

Im Bereich der Spulentechnologie wurde zunächst die Rundspule angeboten (Abb. 1-5). Um bei der kortikalen Stimulation dem Fokaliätsanspruch zu genügen, wurde von Ueno et al [Ueno 1988] die Doppelspule entwickelt. Es handelt sich im Prinzip um zwei in Reihe geschaltete Rundspulen, die gegenläufig vom Strom durchflossen werden, und somit einen Summationseffekt in der Spulenmitte erzielen (Abb. 1-6).

Der Einsatz der Magnetstimulation in den Neurowissenschaften ist seit Einführung der Methode 1985 zusehends gewachsen. Jährlich wird diese Methode in verschiedenen Bereichen wie der Neurologie, Neurochirurgie, Neurophysiologie, Psychiatrie und auch Forschungsbereichen wie den Kognitionswissenschaften eingesetzt. Eine Stichwort

Recherche in der medizinischen Datenbank „PubMed“ veranschaulicht die wachsende Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen im Bereich der Magnetstimulation (Abb. 1-4.)



**Abb. 1-4: Anzahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen pro Jahr die sich mit der Magnetstimulation beschäftigen. Quelle: Eigene Recherche (Stichwort TMS) in der medizinischen Datenbank PubMed.**

## 1.5 Stand der Technik

### 1.5.1 Stimulationsspulen

Die kommerziell erhältlichen Stimulationsspulen sind fast ausschließlich als flache einlagige Luftspulen ausgeführt. Es haben sich bis heute nur zwei verschiedene Spulentypen durchgesetzt, die einfache Rundspule (Abb. 1-5) und die fokalere Doppelspule (Abb. 1-6), auch Schmetterlingsspule oder „figure-of-eight“-Spule genannt. Letztere besteht aus zwei Rundspulen, die sich jeweils am Rand berühren oder überlagern. Dadurch wird das Magnetfeld beider Teilspulen im Mittelteil der Spule überlagert und somit verstärkt (Kapitel 3.2.4 Beispiele der Spulensimulation).



**Abb. 1-5: Rundspulen sind besonders geeignet für die großflächige Stimulation (periphere Muskeln) und die Stimulation tiefliegender Nerven.**



**Abb. 1-6: Die Doppelspule wurde für die fokale Stimulation des Gehirns entwickelt. Die vom Strom gegenläufig durchflossenen Windungen bilden in der Spulnemitte ein Maximum.**

Insbesondere bei lang anhaltender repetitiver Stimulation bereitet die Erwärmung der Stimulationsspulen die meisten Probleme. Die Spulen erhitzen sich aufgrund der hohen ohmschen Verluste pro abgegebenen Puls sehr schnell. Aus Sicherheitsgründen schaltet sich die Pulsabgabe bei Erreichen einer Außentemperatur der Spule von 42°C (gesetzlich vorgeschriebener Maximalwert) automatisch ab. Aktive Kühlsysteme wurden mit Wasser [Pascual-Leone 1994 c] oder Öl [Nielsen 1995] als Kühlelement angeboten, konnten sich jedoch bisher nur bedingt durchsetzen. Die ohnehin schweren Kupferspulen werden durch zusätzliche Kühlsysteme unhandlich schwer. Ohne Kühlung der Stimulationsspule können Reizserien von 300 bis 500 Pulsen, dies entspricht einer Behandlungsdauer von etwa 10 s bei einer Frequenz von 30 Hz, appliziert werden.

Neben den aufwendigen aktiven Kühlsystemen könnten verbesserte Spulenkonstruktionen mit niedrigerer ohmscher Verlustleistung und erhöhter Effizienz Abhilfe schaffen. Eine Diskussion der technischen Mängel der verfügbaren Stimulationsspulen, sowie deren Optimierungsmöglichkeiten werden ausführlich im dritten Kapitel behandelt.

## 1.5.2 Magnetstimulatoren

Seit 1985 hat sich im Bereich der Stimulatortechnologie nur wenig verändert. Zu den anfänglichen Einzelpuls-Stimulatoren hat sich inzwischen die repetitive Technik durchgesetzt. Die Magnetstimulatoren sind inzwischen in der Lage, Repeterraten bis zu 100 Hz zu liefern, diese können jedoch nur bei gleichzeitiger Drosselung der Geräte erreicht werden.





Abb. 1-7: Magpro  
(30 Hz Stimulator)



Abb. 1-8: Magstim Rapid  
(30 Hz Stimulator)



Abb. 1-9: P-Stim 160  
(30 Hz Stimulator)

Es gibt am Markt zwei Anbieter vergleichbarer Geräte (Tabelle 1-2): die amerikanische Firma Medtronic mit dem **Magpro** (Abb. 1-7) und die britische Firma Magstim mit dem **Magstim Rapid** (Abb. 1-8). Beide Hersteller bieten auch leistungsstärkere Geräte (Medtronic: **MagPro X100** mit 100 Hz; Magstim: **Super Rapid** mit 50 bzw. 100 Hz) an. Die amerikanische Firma Cadwell bietet einen 60 Hz Stimulator, den **Rapidrate** (60 Hz), der Marktanteil ist jedoch verschwindend gegenüber Medtronic und Magstim.

Die Entwicklung und Optimierung von Stimulationsspulen kann nur in enger Verbindung mit eigens entwickelten Pulsquellen, also den Magnetstimulatoren, einhergehen. Die technischen Parameter der Spulen und Stimulatoren stehen im engen Zusammenhang und lassen nur wenig Spielraum zu. Die tatsächliche Stimulationsstärke eines Magnetstimulators wird von vielen Faktoren bestimmt. Zu nennen sind die gespeicherte Pulsenergie, die Parameter des Schwingkreises, aus denen sich die Stimulationsfrequenz mit einer bestimmten Aufstrichgeschwindigkeit ergibt, die Pulsform und schließlich die Geometrie der Spule (Tabelle 1-2). Diese Thematik wird ausführlich im dritten Kapitel (Methoden) behandelt.

**Tabelle 1-2: Geräteparameter vergleichbarer 30 Hz Magnetstimulatoren  
[Kammer 2001]**

	MagPro	Magstim Rapid	P-Stim 160
Max. Pulsfrequenz	30 Hz *	30 Hz *	30 Hz
Pulsenergie	300 Joule	252 Joule	162 Joule
Pulsform	Biphasisch/ Monophasisch	Biphasisch	Halbwelle/ Vollwelle
*) Die 30 Hz Stimulationsfrequenz kann nicht mit voller Leistung gepulst werden.			

Zudem weisen die kommerziellen Magnetstimulatoren erhebliche technische Mängel, beispielsweise eine schwankende Abgabe der Pulsintensität, auf. Aus diesem Grunde wurde am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik parallel zur dieser Arbeit in der Dissertation von Hannes Zantow der repetitive Magnetstimulator P-Stim 160 (30 Hz) entwickelt und aufgebaut [Zantow 2006] (Abb. 1-9).

## 1.6 Magnetstimulation versus Elektrostimulation

Für die Erregung von Nerven spielt es theoretisch keine Rolle, ob das elektrische Feld durch elektromagnetische Induktion oder direkt über Elektroden appliziert wird. Vermutlich ist die Art der Feldeinkopplung und somit letztendlich der Wirkmechanismus ein anderer. Die technisch einfachste Methode, Nervengewebe zu stimulieren, ist die Elektrostimulation. Ein kurzer Stromimpuls wird über dünne Nadelelektroden direkt an der Nervenfasern appliziert oder von außen über die Haut mittels Oberflächenelektroden ins Gewebe geleitet. Aus gerätetechnischer Sicht ist die Elektrostimulation die bevorzugte Lösung, da die Energieeinkopplung ins Gewebe wesentlich effektiver als bei der Magnetstimulation ist. Die zur Reizauslösung notwendigen Energien sind um 6 bis 7 Größenordnungen größer als bei der direkten Elektrostimulation. Dies liegt an der schlechten Kopplung zwischen der Stimulationsspule und dem menschlichen Gewebe. Im Prinzip ähnelt die Magnetstimulation dem Prinzip eines Transformators. Die Stimulationsspule repräsentiert die Primärspule, das leitfähige Gewebe die Sekundärspule. Im Fall des Transformators ist allerdings die Kopplung zwischen Primär- und Sekundärspule durch die Verwendung des Eisenkerns um viele Größenordnungen besser.

Bei der Elektrostimulation werden die Reizenergien durch den direkten Kontakt weitaus effektiver ins menschliche Gewebe eingekoppelt. Mittels Nadelelektroden oder Oberflächenelektroden wird der Reizstrom direkt ins Gewebe eingebracht. Ein direkter Kontakt mit der Haut ist zwingend erforderlich. Bei der kortikalen Stimulation mittels Oberflächenelektroden wirkt der Schädelknochen wie ein hoher Widerstand und führt somit zu einem erheblichen Spannungsabfall, welches sich schmerzhaft auf die sensorischen Nerven im Kontaktbereich der Elektroden auswirkt. Alternativ wird die Schädeldecke geöffnet, um somit direkt mittels Nadelelektroden das Gehirn zu stimulieren. Hier bietet die Magnetstimulation den wesentlichen Vorteil. Magnetfelder durchdringen auch nicht-leitende Strukturen wie Knochen ohne wesentliche Abschwächung und sind zudem schmerzfrei, d.h. die Stimulationsspule muss nicht das Gewebe berühren, um einen Reizeffekt zu erzielen. Ein Öffnen des Schädelknochens, um das darunter liegende Gehirn zu stimulieren, ist keinesfalls notwendig.

### ***Vorteile der Magnetstimulation***

- ***Berührungslos***

Die Magnetstimulation ist weniger invasiv. Die Spule muss lediglich über den zu stimulierenden Bereich gehalten werden und bietet somit die Möglichkeit zur kontaktfreien Reizung. Im Gegensatz zur Elektrostimulation ist der direkte Kontakt zur Haut nicht erforderlich; die Haut braucht nicht gereinigt zu werden und die Reizung kann notfalls durch Kleidung oder Verbände hindurch erfolgen. Besonders günstig ist dies bei der Reizung in Wundbereichen wegen der wesentlich geringeren Infektionsgefahr.

- ***Schmerzfrei***

Die Magnetstimulation ist nahezu schmerzfrei im Gegensatz zur Elektrostimulation; diese geringere Schmerzhaftigkeit ist auf die geringere elektrische Feldstärke bzw. Stromdichte im Bereich der Haut als Sitz der meisten Schmerzrezeptoren zurückzuführen. Zusätzlich wird auch die Möglichkeit eines Richtungseinflusses des Feldes in Erwägung gezogen. Bei der Elektrostimulation fließen die Ströme hauptsächlich in senkrechter Richtung durch die Haut, während sie bei der Magnetstimulation als Ringströme horizontal in der Haut ausgerichtet sind. Insbesondere bei der Reizung der Großhirnrinde ist diese Schmerzfreiheit von ganz wesentlicher Bedeutung.

### ***Nachteile der Magnetstimulation***

- ***Reizartefakt***

Bei der Magnetstimulation sind die Reizartefakte, die in der Registriereinheit auftreten, wesentlich größer als bei der Elektrostimulation; insbesondere dann, wenn der Ort der Signableitung sehr nahe am Reizort liegt.

- ***Fokalität***

Im Vergleich zur Reizung über Nadeln ist die Magnetstimulation weit weniger selektiv (elektrisch: 1mm, magnetisch: 10-20 mm). Allerdings lässt sich mittlerweile mit starken Stimulatoren und besser fokussierenden Spulen die Selektivität deutlich erhöhen (5-10 mm).

- ***Aufwendige Technik***

Elektrische Reizgeneratoren sind wesentlich leichter und kleiner als die aufwendigen, schweren und schlecht transportablen Stimulatoren, die zudem wesentlich kostspieliger als elektrische Reizgeneratoren sind.

## 1.7 Anatomische Grundlagen

Die räumliche Verteilung der im menschlichen Gewebe induzierten Felder ist maßgeblich verantwortlich für eine erfolgreiche Depolarisation. Die tatsächliche Wirkung der elektromagnetischen Felder hängt jedoch entscheidend vom Zielgewebe ab. Im Gegensatz zu homogen verlaufenden Nerven der Peripherie reagiert die sehr heterogene Struktur des Gehirns bei identischer Befeldung anders. Somit ist die anatomische Kenntnis des menschlichen Nervensystems, nicht zuletzt für eine geeignete Modellierung innerhalb der numerischen Feldrechnung, für die Dimensionierung der Stimulationsspulen unerlässlich.

### 1.7.1 Das menschliche Nervensystem

Der Begriff Nervensystem bezeichnet die Gesamtheit aller Nervenzellen in einem Organismus und beschreibt, wie diese angeordnet und miteinander verbunden sind. Neben der Unterscheidung der Nerven nach ihrem Aufbau, mit oder ohne Gliazelle, werden sie zum Weiteren nach ihrer Funktion unterschieden. Neuronen, die Informationen von Sinneszellen zum Zentralnervensystem leiten, zählen zu den sensorischen Nervenfasern. Neuronen, die Informationen vom Zentralnervensystem zu Skelettmuskeln führen, bezeichnet man als motorische Nervenfasern. Alle übrigen Informationswege des ZNS gehören zum vegetativen oder autonomen Teil des Nervensystems und zählen deshalb zu den vegetativen Nervenfasern.

Weiterhin setzt sich das Nervensystem aus zwei Teilen zusammen:

- Zentralnervensystem: Gehirn und Rückenmark
- peripheres Nervensystem: Nervenknotten bzw. Ganglien und periphere Nerven, die außerhalb von Gehirn und Rückenmark verlaufen.

Anatomisch sind beide Systeme getrennt, jedoch sind sie funktionell miteinander verbunden. Der somatische Teil des peripheren Nervensystems versorgt das Zentralnervensystem mit Informationen der Sensoren. Informationen aus dem Zentralnervensystem werden an die Peripherie über den autonomen Teil des Nervensystems z.B. an Muskeln weitergegeben.

## 1.7.2 Die Nervenzelle

### 1.7.2.1 Funktionen der Nervenzellen

Funktionell unterscheidet man zwischen motorischen Nervenzellen, sensorischen Nervenzellen und Interneuronen.

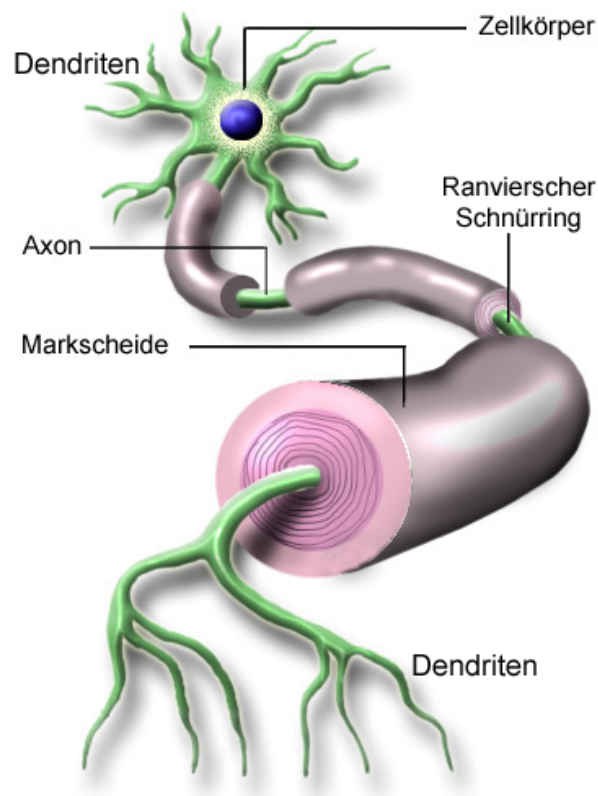
- **Sensorische Neuronen**, auch als afferente Neuronen bezeichnet, sind Nerven oder Nervenfasern, die Informationen von den Rezeptoren der Sinnesorgane oder Organe an das Gehirn und Rückenmark oder die Nervenzentren des Darmes weiterleiten. Die übermittelten Informationen dienen der Wahrnehmung, beispielsweise des Schmerzes und der motorischen Koordination.
- **Motorische Neuronen**, auch als efferente Nerven bezeichnet, übermitteln die Impulse vom Gehirn und Rückenmark zu den Muskeln oder Drüsen und lösen dort beispielsweise die Ausschüttung von Hormonen aus oder sorgen für eine Kontraktion der Muskelzellen.
- **Interneuronen** bilden die größte Menge an Neuronen im Nervensystem und sind nicht spezifisch sensorisch oder motorisch. Aufgrund ihrer Vermittlerfunktion werden sie oft auch als Schaltneuronen bezeichnet, da sie zwischen zwei oder mehr Nervenzellen geschaltet sind. Sie liegen mit all ihren Fortsätzen in einem konkreten Bereich des ZNS des Gehirns und sind in der Regel inhibitorisch. Im Gehirn wird die Bezeichnung Interneurone für Nervenzellen mit relativ kurzen Axonen verwendet.

### 1.7.2.2 Aufbau einer Nervenzelle

Eine Nervenzelle, auch Neuron genannt, ist eine auf Erregungsleitung spezialisierte Zelle. Durch ihre elektrische Erregbarkeit und Leitfähigkeit sind Nervenzellen in der Lage, Nervenimpulse selektiv weiterzuleiten, und im Netzwerk fähig, Informationen zu verarbeiten und zu speichern. Das menschliche Gehirn enthält zwischen 30 und 100 Milliarden Neuronen. Abbildung 1-10 zeigt den schematischen Aufbau einer Nervenzelle.

- Eine Nervenzelle besteht aus dem Zellkörper, mehreren stark verästelten Dendriten und einem Axon zur Reizweiterleitung.
- Die auf die Dendriten eintreffenden Signale werden im Zellkörper aufsummiert. Die Dendriten empfangen Signale von anderen Zellen. Im Durchschnitt sind sie einige 100  $\mu\text{m}$  kurz.

- Der Zellkörper oder das Soma enthält den Zellkern und wichtige Organelle, um für den Stoffwechsel und die Synthese von wichtigen Makromolekülen der Zelle zu sorgen. Das Soma hat eine Größe von etwa 0,25 mm.
- Das Axon ist ein langer Fortsatz der Nervenzelle, das am Ende stark verzweigt sein kann. Über das Axon werden empfangene Signale weitergeleitet. Am Ende des Axons befinden sich Synapsen, die Informationen an andere Nervenzellen, Muskelfasern oder Drüsenzellen weitergeben. In der Regel beträgt der Durchmesser des Axons zwischen 0,2 – 20  $\mu\text{m}$ . Ausnahmen sind die Riesenaxone z.B. von Tintenfischen, die bis zu 0,6 mm dick werden können. Die Länge eines Axons kann beträchtlich variieren. Manche werden bis zu einem Meter lang.
- Ein Bündel parallel laufender Axone wird als Nerv bezeichnet.



**Abb. 1-10: Bildquelle: Prometheus der Uni Tübingen Lern- und Informationssystem für die medizinische Aus- und Weiterbildung der Uni Tübingen**

Das Neuron ist aus Dendriten, dem Zellkörper (Soma) und einem Axon aufgebaut und steht über Synapsen mit anderen Nervenzellen oder Empfängerzellen (neuromuskuläre Endplatte) in Verbindung. Die am Dendriten eintreffenden Signale werden im Zellkörper weiterverarbeitet. Das geschieht ganz unmittelbar durch räumliche und zeitliche Summation von

Änderungen des Membranpotenzials. Von dem Ergebnis dieser Summation zu einem gegebenen Zeitpunkt an einem gegebenen Ort (meist handelt es sich dabei um den Axonhügel) hängt ab, ob dort das Schwellenpotential überschritten wird und ob Aktionspotentiale generiert werden oder nicht (Alles-oder-Nichts-Gesetz).

Die externe Aktivierung einer Nervenzelle durch elektromagnetische Felder findet vor allem am Axon statt [Ruohonen 1998], somit wird im Weiteren näher auf den Aufbau und die Funktionsweise des Axons eingegangen.

### 1.7.2.3 Das Axon

Das Axon ist ein langer Fortsatz der Nervenzellen, der am Axonhügel entspringt. Es ist in der Regel mehr oder weniger stark verzweigt und mündet in den Synapsen. Das Axon ist zuständig für die Übertragung des Aktionspotentials innerhalb einer Nervenzelle und leitet dieses zu den Synapsen und damit an andere Nervenzellen weiter. Ein menschliches Axon kann je nach Typ der Nervenzelle von 1  $\mu\text{m}$  bis 1 m und länger sein und eine Dicke von 0,5 bis 10  $\mu\text{m}$  besitzen.

Das Axon ist von mehreren aufeinander folgenden Myelinscheiden (auch Markscheide genannt) umhüllt. Die Myelinscheiden entstehen, indem sich die Gliazellen ganz dicht um die Nervenfasern wickeln. Die Gliazellen erfüllen unterschiedliche Funktionen. Unter anderem dienen sie als Stützelement im Zentralnervensystem, sorgen für gleich bleibende Zusammensetzungen der Flüssigkeiten zwischen den Zellen und geben bei Verletzungen des Nervs die Wachstumsrichtung vor. Für die Erregungsleitung spielt insbesondere ihre isolierende Wirkung und die daraus resultierende reduzierte Membrankapazität eine wichtige Rolle. Zum einen werden die Axone untereinander isoliert, zum anderen wird das Zellinnere von der extrazellulären Flüssigkeit getrennt. Dadurch kann kein Austausch an  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ - Ionen zwischen dem Axon und dem Außenmedium stattfinden. Jede Myelinscheide umhüllt der Länge nach jeweils rund einen Millimeter des Axons. Die Myelinscheide übernimmt innerhalb der Nervenzelle die Funktion von Bindegewebe und sorgt für die Isolation der Erregungsleitung. Axon und Hülle zusammen bilden die Nervenfaser. Man spricht hier von einer myelinisierten Nervenfaser im Gegensatz zu den nicht myelinisierten bzw. marklosen Nervenfasern, bei denen die Axone keine Myelinscheide haben.

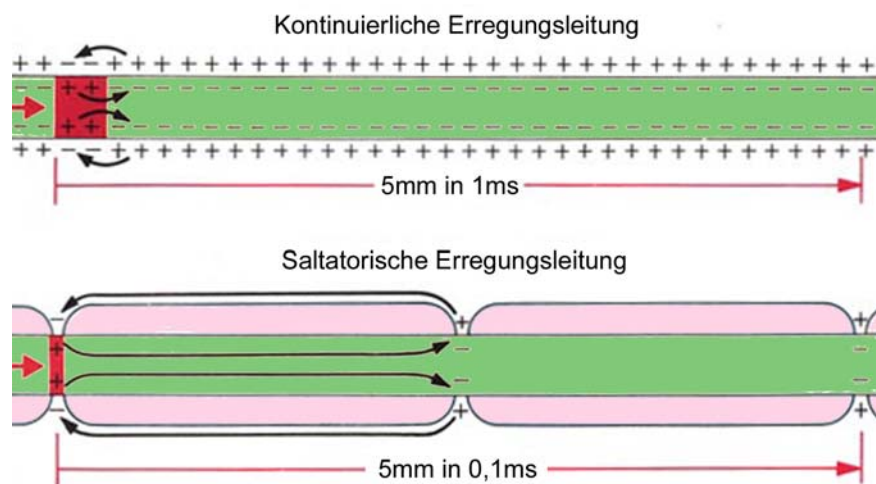


Abb. 1-11: Erregungsleitung im Nervenmodell

Getrennt werden die Myelinscheiden entlang des Axons durch den Ranvierschen Schnürring, einer kleinen etwa  $0,5\mu\text{m}$  breiten Lücke zwischen den einzelnen Myelinscheiden entlang des Axons, etwa alle ein bis zwei Millimeter.

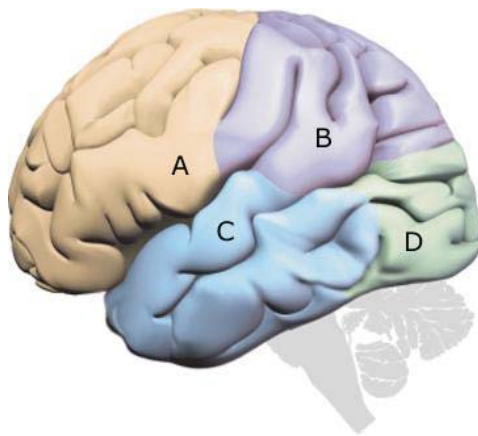
Zwischen den Ranvierschen Schnürringen findet die Erregungsleitung saltatorisch statt – die Aktionspotentiale „springen“ von Schnürring zu Schnürring, während die Erregung bei nicht myelinisierten Nervenfasern die Axonmembran auf ihrer ganzen Länge depolarisieren muss (kontinuierliche Erregungsleitung), was sehr viel langsamer ist. Tritt im Bereich des Ranvierschen Schnürrings ein Aktionspotential auf, so fließen die Ausgleichströme durch den Teil des Axons mit Markscheide hindurch bis zum nächsten Schnürring, an dem ein Aktionspotential ausgelöst wird. Die längere Reichweite der Ausgleichströmchen wird dadurch erklärt, dass die Myelinscheide die Ionen innerhalb des Axons von den Ionen in der extrazellulären Flüssigkeit trennt. Da die Anziehungskräfte der Ionen an der Membran durch den größeren Abstand geringer sind, können sich die Ionen im Zellinneren schneller bewegen. Ebenfalls wirkt die Myelinscheide den Leckströmen entgegen, die in den Ranvierschen Schnürringen und in Zellen ohne Markscheide zur Abschwächung der Amplitude des Aktionspotentials entlang der Wegstrecke führen.

Bei gleichem Durchmesser leiten mit Myelin umhüllte Axone die Nervenimpulse etwa 10mal schneller als Axone, die nicht von Myelinscheiden umhüllt sind. So ist zum Beispiel der Effekt, dass man beim Berühren einer heißen Herdplatte zunächst die Hitze spürt und dann erst den Schmerz, darauf zurückzuführen, dass die Nervenfasern, die den Schmerz leiten, keine Myelinscheide besitzen. Die Information der Temperatursensoren dagegen trifft schneller im Zentralnervensystem ein, da die Nervenbahnen, die von Gliazellen umhüllt sind, höhere Ausbreitungsgeschwindigkeiten erreichen.



### 1.7.3 Die Struktur des Gehirns

Die Großhirnrinde (Cortex cerebri) ist die äußere Zone des Großhirns. Sie zeichnet sich bei vielen Säugetieren durch zahlreiche Windungen (Gyri), Spalten (Fissura) und Furchen (Sulci) aus. Bei der Furchung des Cortexes unterscheidet man eine Primärfurchung, die bei allen Individuen annähernd gleich ist, von einer Sekundär- und Tertiärfurchung, die so individuell wie ein Fingerabdruck sein kann. Etwa 2/3 der Gehirnoberfläche liegt in den Sulci.



Der Cortex lässt sich grob in vier Lappen einteilen:

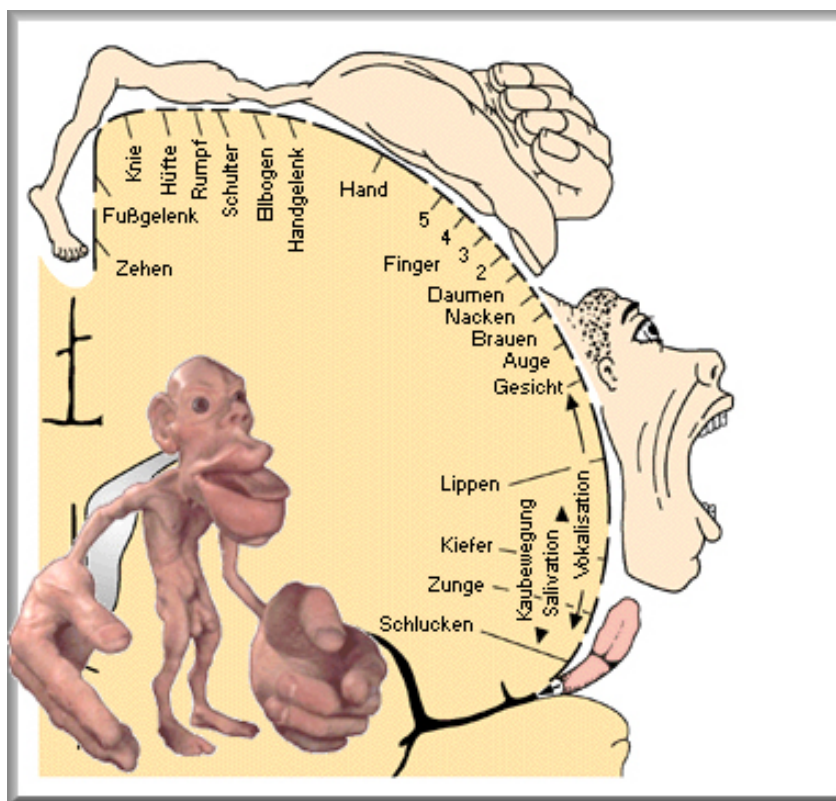
- Frontallappen (A) oder Stirnlappen
- Parietallappen (B) oder Scheitellappen
- Temporallappen (C)
- Occipitallappen (D) oder Hinterhauptslappen

**Abb. 1-12: Der menschliche Kortex;**  
**Bildquelle: GEO Magazin Nr.10/01**

Nach zellarchitektonischen Gesichtspunkten wurde die Großhirnrinde des Menschen von Korbinian Brodmann in 52 Areale unterteilt, die sogenannten **Brodman-Areale**. Die Großhirnrinde enthält zwei Nervenzelltypen: die **Pyramidenzellen**, die exzitatorisch (erregend) Signale weiterleiten, und die **Körnerzellen** mit inhibitorischer (hemmender) Funktion. Als Körnerzellen werden bestimmte Neuronentypen in verschiedenen Regionen des Gehirns bezeichnet. Dort liegen die Zellkörper dieser relativ kleinen Zellen sehr dicht gepackt vor, so dass in der lichtmikroskopischen Darstellung eine körnige Struktur des Gewebes entsteht. Daher rührt der Name dieser Zellen. Etwa die Hälfte aller Neuronen im Gehirn eines Menschen sind Körnerzellen im Kleinhirn. Ferner befinden sich in der Großhirnrinde die sogenannten funktionellen Zentren, die in engem Zusammenhang mit den Brodmann-Arealen stehen. So weisen Zentren der Motorik einen agranulären Bau auf (wenige Körnerzellen, viele Pyramidenzellen), wohingegen sensorische Zentren granulär aufgebaut sind (viele Körnerzellen, wenige Pyramidenzellen). Die wichtigsten funktionellen Zentren sind der Motorcortex im Gyrus präcentralis (Area 4), der somatosensible Cortex im Gyrus postcentralis (Brodman Areale 1 bis 3) und der visuelle Cortex in Brodman Areal 17, sowie das Hörzentrum in den Gyri temporales transversi (Areal 41) und das Broca-Sprachzentrum (Areal 45 und umliegende). Diese Cortex-Regionen nehmen eine zentrale Stellung in der Verarbeitung und Bewusstwerdung neuronaler Impulse ein, dürfen jedoch nicht

isoliert betrachtet werden, da das gesamte Nervensystem ein vielfach verschaltetes Netzwerk darstellt.

In der Anatomie der Großhirnrinde gibt es eine Punkt-zu-Punkt-Zuordnung zwischen der Körperperipherie und dem Gehirn. Diese Projektionen vom Körper auf das Gehirn entsprechen den sensorischen und motorischen Rindenfeldern. Die Größe des Zellgebietes im Rindenfeld entspricht nicht genau dem Ausmaß des Areals im Körper. Für besonders feinsensible oder feinmotorische Körperabschnitte (z. B. Finger) stehen recht große Rindenareale zur Verfügung. Andere Körperteile, die keine fein abgestimmten Bewegungen ausführen und die nicht so schmerzempfindlich sind (z. B. Bauch), haben nur relativ kleine Rindenfelder. Der „Homunculus“, der durch die symbolische Nachzeichnung der mit den Kortexarealen assoziierten Körperteile entsteht, ist also gegenüber der tatsächlichen Körpergestalt stark verzerrt.



**Abb. 1-13: Der „Homunculus“, eine Zeichnung der Körperprojektionen im Größenverhältnis ihrer Projektionsfelder auf der Großhirnrinde von Wilder Penfield; Bildquelle: „Prometheus“ - Lern- und Informationssystem für die medizinische Aus- und Weiterbildung der Uni Tübingen**

## 1.7.4 Das Membranpotential

### 1.7.4.1 Das Ruhepotential

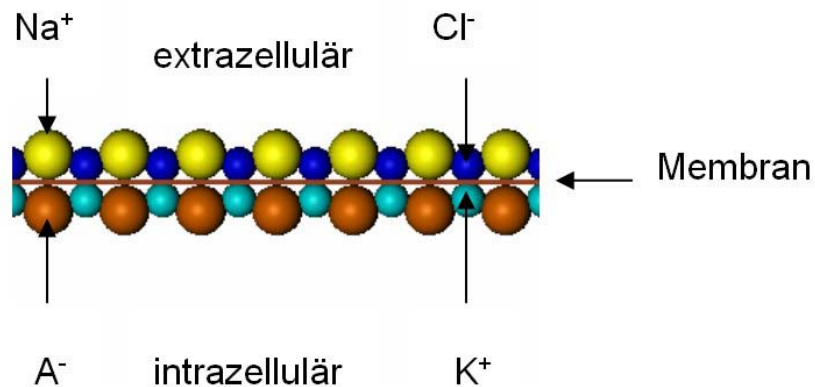


Abb. 1-14: Verteilung der Ionen an der Zellmembran

Die Basis für die Informationsübertragung entlang des Axons ist das Membranpotential. Ist das Axon nicht erregt, so liegt an der Membran ein Ruhepotential zwischen  $-50$  und  $-70$  mV an. Dieses Potential entsteht durch eine ungleichmäßige Ionenverteilung im Innenraum der Zelle im Vergleich zur extrazellulären Flüssigkeit. Im intrazellulären Raum sind überwiegend Kalium-Ionen ( $K^+$ ) und organische Anionen ( $A^-$ ) enthalten. Dagegen überwiegt im extrazellulären Raum der Anteil an Natrium- ( $Na^+$ ), Chlorid- ( $Cl^-$ ) und Calcium-Ionen ( $Ca^{2+}$ ). Getrennt werden die beiden Räume durch eine selektiv permeable Membran, die es bestimmten Ionen erlaubt, von einer Seite zur anderen Seite durch selektive Ionenkanäle in der Membran zu diffundieren. Die meisten Ionenkanäle können zwei verschiedene Zustände annehmen: offen oder geschlossen. Einige sind immer geöffnet. Der Zustand der Ionenkanäle wird entweder chemisch, mechanisch oder durch die anliegende Spannung gesteuert. Letztere Variante kommt vor allem in Nervenzellen vor. Der Konzentrationsunterschied der einzelnen Ionen innerhalb und außerhalb der Zelle erzeugt ein Diffusionspotential. Für  $K^+$ -Ionen sind einige Ionenkanäle im Ruhezustand geöffnet. Im Zellinneren befinden sich wesentlich mehr  $K^+$ -Ionen als in der extrazellulären Flüssigkeit. Dieser Konzentrationsunterschied wirkt als treibende Kraft, so dass einige  $K^+$ -Ionen aus dem Innenraum in den Außenraum diffundieren können. Würden statt Ionen ungeladene Teilchen diffundieren, so wäre der Gleichgewichtszustand erreicht, wenn im Innen- und Außenraum dieselbe Teilchenkonzentration herrscht. Da jedoch  $K^+$ -Ionen diffundieren, wird mit jedem Ion

gleichzeitig eine positive Ladung in den Außenraum transportiert. Somit baut sich ein elektrisches Feld auf. Das Zellinnere verliert positive Ladungen, lädt sich also negativ auf, das Zelläußere gewinnt an positiver Ladung und bildet den positiven Gegenpol. Dieses durch Diffusion von  $K^+$ -Ionen erzeugte elektrische Feld wirkt dem Diffusionspotential entgegen. Der Ruhezustand wird erreicht, wenn elektrisches Potential und Diffusionspotential im Gleichgewicht sind.

### 1.7.4.2 Das Aktionspotential

Unter einem Aktionspotential versteht man eine kurzzeitige, in ganz charakteristischer Form ablaufende Abweichung des Membranpotenzials einer Zelle von ihrem Ruhemembranpotenzial. Die Fähigkeit zur Ausbildung von Aktionspotentialen ist die grundlegende und definierende Eigenschaft elektrisch erregbarer Zellen, der Neuronen (Nervenzellen) und der Muskelzellen. Aktionspotenziale ermöglichen die Erregungsleitung im Nervensystem und die Kontraktion der Muskulatur.

Informationen werden übertragen, indem punktuell die Membran depolarisiert wird. Durch Fortschreiten der Depolarisation entlang des Axons wandert die Information bis zur Synapse, an der die Information durch chemische Reaktionen an weitere Zellen übergeben wird. Eine derartige Veränderung des Membranpotentials wird als Aktionspotential oder Spike bezeichnet.

Die Dauer eines Aktionspotenzials beträgt ca. 1-2 ms (in Neuronen), kann aber auch bis zu einigen hundert Millisekunden (im Herzen) betragen. Die Ursachen für die Ausbildung und die besonderen Eigenschaften eines Aktionspotenzials sind nur auf die Eigenschaften verschiedener Gruppen von Ionenkanälen in der Plasmamembran der Zelle zurückzuführen. Ein anfänglicher Reiz aktiviert, sobald er eine bestimmte Schwelle erreicht, und ohne Rücksicht darauf, wie weit er sie übersteigt (Alles-oder-Nichts-Gesetz), eine Kette von Öffnungs- und Schließungsvorgängen der Kanäle, die einen Ionenstrom ermöglichen und damit das Membranpotenzial verändern. Diese Änderung des Potentials kann an der nächsten Stelle der Membran wieder als Reiz dienen, was die Grundlage der Reizfortleitung ist.

Ausgelöst wird ein Aktionspotential dadurch, dass die Zellmembran über einen bestimmten Schwellenwert hinaus depolarisiert wird. Dadurch öffnen sich spannungsgesteuerte  $Na^+$ -Ionenkanäle. Durch diese strömen  $Na^+$ -Ionen aus dem extrazellulären Raum in die Zelle. Das Potential im Zellinneren wird durch die zugeströmten Kationen positiver und kann bis zu +30 mV erreichen. Die  $Na^+$ -Kanäle bleiben 1-2 ms offen und schließen sich danach automatisch. Hat sich ein  $Na^+$ -Kanal einmal geöffnet, so bleibt er anschließend 1 – 2 ms

geschlossen. In dieser absoluten Refraktärzeit kann kein Aktionspotential entstehen. Erst wieder in der anschließenden relativen Refraktärzeit ist die Auslösung eines Aktionspotentials durch starke Depolarisation der Membran möglich. Nach mehreren Millisekunden können auch wieder schwache Depolarisationen ein Aktionspotential auslösen.

Der starke Anstieg bei der Depolarisation ist auf das Einströmen von  $\text{Na}^+$ -Ionen in die Zelle zurückzuführen. Der starke Abfall des Potentials von +30 mV zurück zum Ruhepotential wird hauptsächlich durch das Ausströmen von  $\text{K}^+$ -Ionen aus der Zelle in den Extrazellulärraum verursacht. Im Vergleich zu den  $\text{Na}^+$ -Kanälen öffnen und schließen sich die  $\text{K}^+$ -Kanäle verspätet. Dadurch kann das Membranpotential zunächst lawinenartig ansteigen und fällt anschließend wieder durch das Ausströmen der  $\text{K}^+$ -Ionen aus dem Axon. Da die  $\text{K}^+$ -Kanäle länger geöffnet bleiben als die  $\text{Na}^+$ -Kanäle, kommt es zu einer kurzen, leichten Hyperpolarisation. Sobald die  $\text{K}^+$ -Kanäle geschlossen sind, stellt sich wieder das Ruhepotential ein.

Nach der Auslösung eines Aktionspotentials haben sich die  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentrationen im Innen- und Außenraum des Axons minimal geändert. Um jedoch das Konzentrationsgefälle aufrecht zu erhalten, befördern Natrium-Kalium-Pumpen mit Hilfe des Energie lieferanten Adenosintriphosphat (ATP)  $\text{Na}^+$ -Ionen in den Außenraum und  $\text{K}^+$ -Ionen in die Zelle hinein. Die nötige Energie, um ein Signal von einem bis zum anderen Ende des Axons zu leiten, wird somit aus dem Konzentrationsgefälle gewonnen, das von den Natrium-Kalium-Pumpen aufrecht gehalten wird.

Das Aktionspotential wird entlang des Nervs durch Ausgleichströme weitergeleitet. Ist an einer Stelle ein Aktionspotential entstanden, so werden auch die anliegenden Bereiche leicht depolarisiert. Überschreitet die Depolarisation einen bestimmten Schwellenwert, so wird an dieser Stelle ein Aktionspotential ausgelöst. Durch die absolute Refraktärzeit der  $\text{Na}^+$ -Kanäle wird verhindert, dass Impulse zu ihrer Startstelle zurücklaufen. Wird das Axon an seinem Anfang (Axonhügel) gereizt, so läuft die Information nur in Richtung Dendriten. Findet eine Reizung in der Mitte des Axons statt, wie es zwar physiologisch nicht, bei externer Reizung aber durchaus vorkommt, so kann sich die Erregung in beide Richtungen fortpflanzen.

### 1.7.4.3 Zeitlicher Ablauf des Aktionspotentials

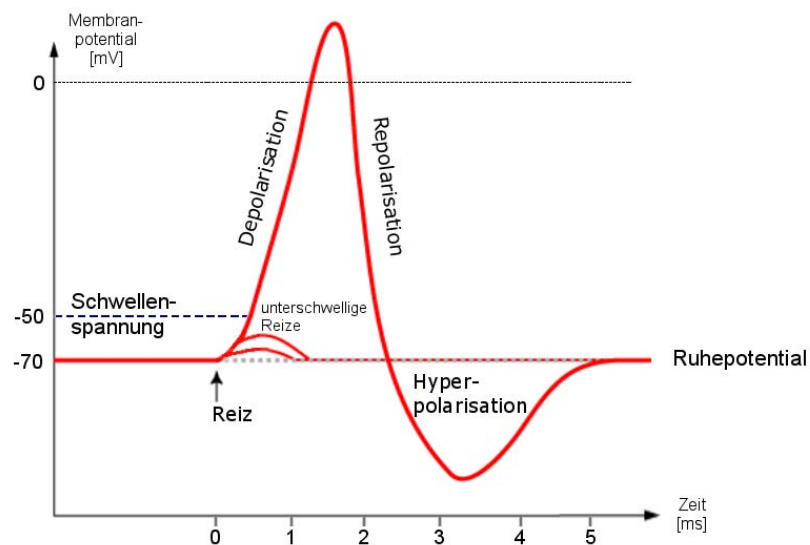


Abb. 1-15: Zeitlicher Verlauf eines Aktionspotentials

Abbildung 1-15 zeigt schematisch den zeitlichen Verlauf eines Aktionspotentials.

#### Ausgangslage

In der Ausgangslage befindet sich die Zelle im Ruhemembranpotenzial (ca. -70 mV). Die Natriumkanäle sind geschlossen, nur bestimmte Kaliumkanäle geöffnet, die Kaliumionen bestimmen das Ruhemembranpotenzial. Bei allen Ionenbewegungen wird Richtung und Stärke durch die elektrochemischen Triebkräfte für die jeweiligen Ionen bestimmt. Vor allem Natriumionen sind bestrebt, schnell in die Zelle zu strömen, wenn sich die Kanäle öffnen sollten.

#### Initiationsphase

In der Initiationsphase erfolgt die Anhebung des Membranpotenzials bis zum Schwellenpotenzial, das für die Auslösung eines Aktionspotenzials nötig ist. Diese Anhebung des Ruhepotenzials auf den Schwellenwert erfolgt auf natürliche Weise entweder durch die Öffnung von postsynaptischen Ionenkanälen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) oder durch ein weitergeleitetes Aktionspotenzial aus einer nahen Membranregion.

#### Depolarisation - Aufstrich und Overshoot

Die Depolarisation ist der steile Aufstieg des negativen Ruhepotenzials in den positiven Bereich. Den ersten sehr steilen Abschnitt bezeichnet man als Aufstrich, die übermäßige Depolarisation von bis zu +30 mV als Overshoot. Ab -60 mV gehen die spannungsabhängigen Natriumkanäle  $\text{Na}^+$  in den offenen Zustand über. Somit kann das extrazelluläre Natrium durch diese Kanäle einströmen und die Zelle depolarisiert.

### Beginn der Repolarisation

Bevor das Potenzialmaximum erreicht ist, beginnen die Na<sup>+</sup>-Kanäle inaktiv zu werden. Gleichzeitig aktivieren sich die spannungsabhängigen Kaliumkanäle K<sup>+</sup>. Sie haben zwar ihre Schwelle bei ähnlichen Werten, brauchen aber wesentlich länger für das Öffnen, womit sie jetzt erst langsam beginnen. Während des Maximums der Na-Leitfähigkeit sind die Kaliumkanäle gerade erst zur Hälfte geöffnet und erreichen ihr Maximum, wenn fast alle Na-Kanäle schon inaktiviert sind. Dadurch liegt das Na-Maximum etwas vor dem Spannungsmaximum, während das K-Maximum in die Phase der steilsten Repolarisation fällt.

### Repolarisation

Während der Repolarisation nähert sich das Potenzial wieder von oben dem Ruhepotenzial. Die Kaliumkanäle K<sup>+</sup> schließen, der Porenblock der Kir (Kalium-einwärts-Gleichrichter-Kanäle - wichtig für das Ruhepotenzial) wird aufgehoben, die Natriumkanäle werden langsam wieder aktiviert. Der anschließende Abfall in Richtung des Ruhepotenzials bezeichnet man als Repolarisation.

### Nachhyperpolarisation

In einigen Zellen (vor allem Neuronen) ist eine Nachhyperpolarisation zu beobachten. Sie erklärt sich durch eine weiterhin erhöhte Kaliumleitfähigkeit, wodurch das Potenzial noch näher am Kaliumgleichgewichtspotenzial liegt. Die Leitfähigkeit ist höher, weil die während des Aktionspotenzials eingeströmten Calciumionen entsprechende Kaliumkanäle öffnen, und normalisiert sich erst, wenn der Calciumspiegel wieder absinkt. Wenn das Potenzial noch ein Stück unter das Niveau des Ruhepotenzials sinkt und dieses dann langsam von unten wieder erreicht, spricht man von der Nachhyperpolarisation.

### Refraktärzeit

Nach dem Abklingen des Aktionspotenzials ist das Axon für eine kurze Zeit nicht mehr erregbar. Diese Dauer, die Refraktärzeit, ist bestimmt durch die Zeit, die die Natriumkanäle zur Wiederaktivierung benötigen. Während der absoluten Refraktärphase (ca. 0,5 ms) kurz nach dem Aktionspotenzial, wenn die Repolarisation noch im Gange ist, können diese Kanäle überhaupt nicht wieder öffnen. Man sagt auch, der Schwellenwert liegt bei unendlich. Während der relativen Refraktärphase (ca. 3,5 ms) benötigt man stärkere Reize und erhält schwächere Aktionspotenziale. Hier bewegt sich der Schwellenwert von unendlich wieder auf seinen normalen Wert zu.

### Feuern

Das Auslösen eines Aktionspotenzials wird mit Feuern anschaulich beschrieben. Transmitter werden explosionsartig und meist wiederholt in den synaptischen Spalt abgegeben. Der Begriff Feuern wird sowohl populärinformativ als auch in wissenschaftlichen Beiträgen benutzt.

#### 1.7.4.4 Schwellenpotenzial

Meist wird für die Auslösung eines Aktionspotenzials das Überschreiten eines bestimmten Schwellenpotenzials verantwortlich gemacht, ab dem die Natriumkanäle nach Art eines internen Vergleiches lawinenartig aktiviert werden. Trotz aller Bemühungen, eine solche Feuerschwelle zu finden, kann allerdings keine fixe Spannung ermittelt werden, die ein Aktionspotenzial bedingt. Stattdessen feuern Neuronen, abhängig von ihrem Eingangssignal, unter einem relativen breiten Band von Membranspannungen. Daher ist die Neurowissenschaft von der Vorstellung eines festen Schwellenpotenzials abgekommen. Systemtheoretisch lässt sich die Entstehung des Aktionspotenzials am ehesten durch eine Bifurkation zwischen passivem und dynamischem Aktionspotenzial beschreiben. Trotzdem ist es auch in der Fachliteratur durchaus üblich, von einer Feuerschwelle zu sprechen, um den grauen Bereich zwischen Ruhe und Aktionspotenzial zu kennzeichnen.

## 1.8 Der Wirkmechanismus

Aus Versuchen mit der Elektrostimulation ist bekannt, dass – entgegen der Erwartung aus physikalischer Betrachtung – nicht die elektrische Feldkomponente quer zur Nervenfasern zu einer Depolarisation führen kann, sondern ein Gradient eines elektrischen Feldes, welches längs zur jeweiligen Faser liegt. Rechnerisch kann z.B. über das passive Nervenfasernmodell von Roth [Maccabee 1991] gezeigt werden, dass auf diese Weise mit relativ kleinen von außen wirkenden Feldstärken innerhalb der Faser ein Feld entsteht, dessen Stärke für eine Depolarisation ausreicht.

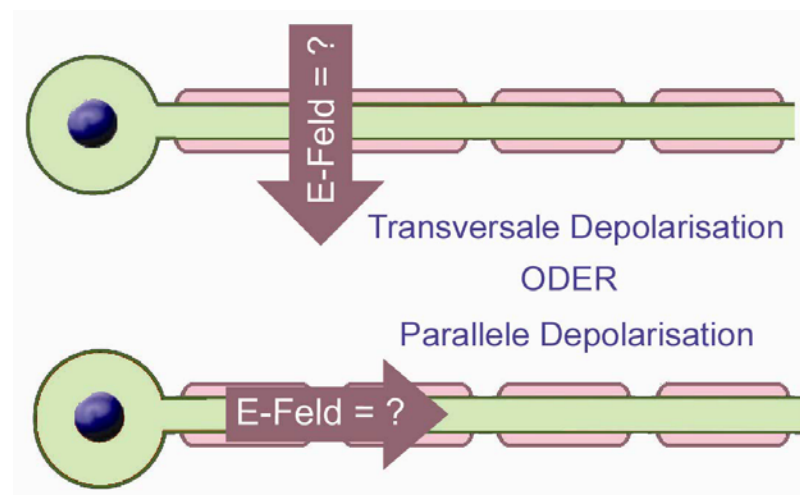
Bei der Elektrostimulation verlaufen jedoch die elektrischen Feldlinien direkt von einer einspeisenden Elektrode zur anderen und treten damit senkrecht in das zu stimulierende Gewebe ein und aus. Die magnetische Feldeinkopplung (magnetische Stimulation) hingegen ermöglicht einen Verlauf des elektrischen Feldes parallel zur Spulenebene und damit – bei üblicher tangentialer Spulenpositionierung – parallel zur Spulenoberfläche. Im Gegensatz zur Elektrodenreizung fällt das induzierte elektrische Feld deutlich flacher ab als das elektrisch applizierte Reizfeld. Die bei der Elektrodenreizung auftretenden zusätzlichen Reizorte, die bei der Magnetstimulation nicht existieren, bewirken oftmals unangenehme Nebenwirkungen, beispielsweise Schmerzen und Hautverbrennungen.



Die Feldeinkopplung ins Gewebe ist folglich bei der magnetischen Stimulation über die Zwischenstufe der induktiven Einkopplung des elektrischen Feldes gegenüber der reinen elektrischen Stimulation verändert, allerdings deuten viele Versuche darauf hin, dass der Wirkmechanismus vermutlich ähnlich ist.

### 1.8.1 Physik der Feldeinkopplung

Am Beispiel eines einzelnen Axons soll die prinzipielle Feldeinkopplung abgeschätzt werden. Handelt es sich bei der künstlichen Depolarisation durch externe Felder um eine transversale (senkrecht zur Faserrichtung) oder um eine parallele Depolarisation? Analytische Betrachtungen der auftretenden Felder sollen ein Gefühl für die Größenordnungen und somit der Plausibilität der Reizwirkung bringen.



**Abb. 1-16: Handelt es sich bei der Magnetstimulation um eine transversale oder parallele Depolarisation?**

Die Membran eines Axons lässt sich vereinfachend als Plattenkondensator modellieren. Die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials liegt in etwa bei  $-55\text{mV}$ . Verglichen mit dem Ruhepotential (zwischen  $-65\text{mV}$  und  $-85\text{mV}$ ) entspricht dies einer minimal erforderlichen Spannungsdifferenz von  $10\text{mV}$  [Kandel 1995].

Für die elektrische Feldstärke eines Plattenkondensators gilt:

$$E = \frac{U}{d} \Rightarrow E = \frac{10\text{mV}}{6\text{nm}} = 1,6 \cdot 10^6 \frac{\text{V}}{\text{m}} \quad \text{Formel 1-1}$$

mit  $E$  der elektrischen Feldstärke in  $\text{V/m}$ ,  $d$  der Membranstärke und  $U$  dem Diffusionspotential. Die erforderliche Feldstärke für eine transversale Depolarisation eines Axons mit

einer Durchschnittsdicke von etwa 6nm liegt somit in der Größenordnung von  $10^6$  Volt pro Meter.

Die realen Verhältnisse der elektromagnetischen Felder einer Stimulationsspule lassen sich nur anhand der numerischen Feldrechnung berechnen (Kapitel 3.2 Numerische Methoden). Eine rein analytische Abschätzung der Größe des elektrischen Feldes, welches durch eine Stimulationsspule generiert wird, kann jedoch mit folgenden Vereinfachungen durchgeführt werden.

- Für diese Berechnungen wird ein konstantes (homogenes) Magnetfeld innerhalb einer Kreisfläche mit Radius  $r_a$  angenommen. In der Realität fällt das magnetische Feld exponentiell ab und wird von der Spulengeometrie bestimmt, so dass es über der Kreisfläche nicht konstant ist.
- Für den Stimulationsbereich A der felderzeugenden Spulengeometrie wird ein Kreis mit Radius  $r_a$  angenommen.

Ein zeitveränderliches Magnetfeld  $B_s(t)$  durchsetzt eine Fläche A senkrecht und induziert eine elektrische Spannung  $U_{ind}$ . Bleibt die vom Magnetfeld durchsetzte Fläche A über der Zeit konstant, so besteht folgender Zusammenhang zwischen induzierter Spannung  $U_{ind}$  und magnetischer Flussdichte  $B_s(t)$ :

$$U_{ind} = -A \cdot \frac{dB_s(t)}{dt} \quad \text{Formel 1-2}$$

Die magnetische Flussdichte verläuft sinusförmig mit der Frequenz f und der maximalen Amplitude  $B_{s0}$ :

$$B_s = B_{s0} \cdot \sin(\omega t) \quad \text{Formel 1-3}$$
$$\omega = 2\pi f$$

Somit errechnet sich die induzierte Spannung in der Fläche A zu:

$$U_{ind} = -A \cdot \frac{dB_s(t)}{dt} = -\pi r_a^2 \cdot \frac{d}{dt}(B_{s0} \cdot \sin(\omega t)) = -\pi r_a^2 \cdot B_{s0} \cdot \omega (1 - \cos(\omega t)) \quad \text{Formel 1-4}$$

Die induzierte Spannung lässt sich ebenfalls über das induzierte elektrische Feld E ausdrücken:

$$U_{ind} = \int E \circ ds = 2\pi \cdot r_a \cdot E \quad \text{Formel 1-5}$$

Somit erhält man einen Ausdruck des elektrischen Feldes E abhängig von der Flussdichte B und der Geometrie der Erzeugerspule.

$$E = -r_a \cdot B_{os} \cdot \pi \cdot f \cdot (1 - \cos(2\pi f \cdot t)) \quad \text{mit } t = \frac{2k+1}{2f} \quad \text{Formel 1-6}$$

Im Fall der Einzelstimulation wird nur eine Halbwelle oder Vollwelle verwendet, somit reduziert sich k zu Null. Der Maximalwert der elektrischen Feldstärke wird bei maximaler zeitlicher Änderung der magnetischen Flussdichte erreicht.

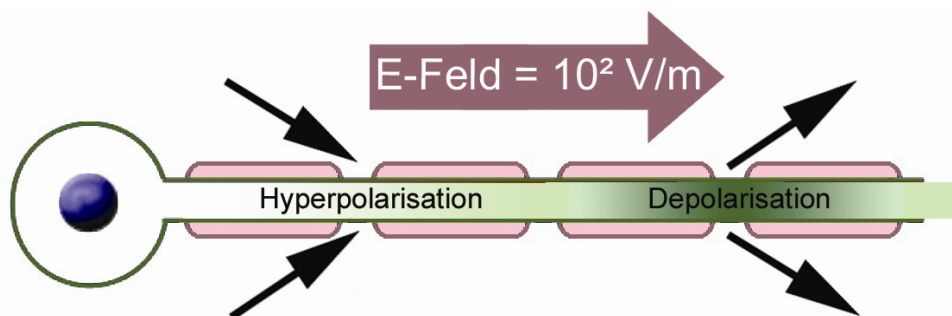
$$E_{\max} = -2 \cdot r_a \cdot B_{s0} \cdot \pi \cdot f \quad \text{Formel 1-7}$$

In folgender Tabelle sind einige Werte für das induzierte maximale elektrische Feld angegeben in Abhängigkeit von der Spulengeometrie für eine Flussdichte  $B_{s0}$  von 0,5 Tesla und einer Pulsfrequenz von 6,3 kHz (entsprechend einem Schwingkreis mit einer Kapazität von 66µF und einer Induktivität von 10µH, Kapitel 3.1 Technische Grundlagen)

**Tabelle 1-3: Das induzierte elektrische Feld in Abhängigkeit vom Spulenradius**

$r_a$ in mm	$ E_{\max} $ in V/m
10	198
5	99
1	11

Spulenparameter und Spulengeometrie werden nicht weiter berücksichtigt. Sie beeinflussen nur die Stärke des Magnetfeldes  $B_{s0}$  und den Radius der Stimulationsfläche. In obiger Tabelle wurden Näherungswerte eingesetzt.



**Abb. 1-17: Depolarisation entlang der Nervenfasern**

Obige Abschätzungen zeigen deutlich, dass eine Depolarisation rein rechnerisch nur anhand eines elektrischen Feldes entlang der Nervenfasern möglich ist. Magnetische Stimulations-

spulen sind nur in der Lage, Felder mit einer Dimension von einigen 100 V/m zu erzeugen, und nicht wie bei einer transversalen Depolarisation nötig mit einigen 10.000.000 V/m.

## 1.8.2 Passives Kabelmodell

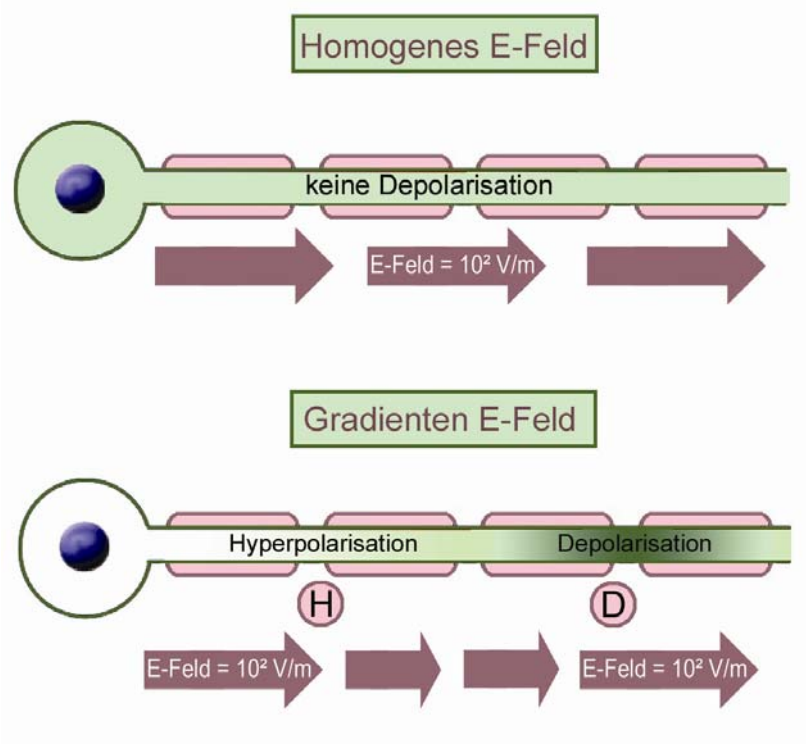
Zur Erklärung der magnetischen Stimulation von Nerven wird im Allgemeinen das Kabelmodell herangezogen. Ein zeitveränderliches Magnetfeld erzeugt ein elektrisches Feld nach der 2. Maxwellschen Gleichung (Kapitel 3.2.1 Maxwellsche Gleichungen):

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad \text{Formel 1-8}$$

Ein über dem Ort veränderliches Magnetfeld kann den Nerven de- oder hyperpolarisieren. Nach der Kabelgleichung

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V = f(x, t) \quad \text{Formel 1-9}$$

wird das Axon depolarisiert, wenn  $f(x, t)$  negativ ist, und hyperpolarisiert, wenn  $f(x, t)$  positiv ist [Ruohonen 1998].



**Abb. 1-18: Unterschiedlicher Einfluss des Magnetfeldes auf das Axon (De- und Hyperpolarisation) [Ruohonen 1998]: Homogenes elektrisches Feld in axialer Richtung des Nerven -> keine Depolarisation; Gradienten E-Feld (ortsabhängiges elektrisches Feld) in axialer Richtung -> Depolarisation bei maximalen negativen Gradienten**

Die Differentialgleichung beschreibt die Abhängigkeit des Membranpotentials von der Länge der Leitung  $\lambda$ , einer Zeitkonstante  $\tau$  und der Funktion  $f(x,t)$ . Im Falle einer externen Feldeinkopplung, wie dies bei der Magnetstimulation der Fall ist, kann  $f(x,t)$  folgendermaßen beschrieben werden

$$f(x,t) = \lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x} - 2RE_t \quad \text{Formel 1-10}$$

Der erste Term beschreibt die Depolarisation eines Nervs durch ein elektrisches Feld, das in die axiale Richtung (hier x-Richtung) des Nervs zeigt. Dabei kann nur ein Aktionspotential ausgelöst werden, wenn das elektrische Feld über dem Ort veränderlich ist. Also ist entweder die Feldamplitude entlang des Nervs unterschiedlich oder der Nerv in einem homogenen Magnetfeld gebogen.

Der zweite Term der obigen Formel beschreibt die Beeinflussung des Membranpotentials durch ein elektrisches Feld, das quer zum Axon verläuft. Dabei steht R für den Radius des Axons [Ruohonen 1998].

Der Geltungsbereich des Kabelmodells bezieht sich auf einzelne Axone. In einem Bündel von Axonen ist die Erregbarkeit und Lage der Erregungsauslösung stark abhängig von der Position des Axons in den Nerven. Im Kabelmodell von Ruohonen nimmt sowohl der longitudinale Ortsgradient des elektrischen Feldes als auch das transversale elektrische Feld Einfluss auf die Auslösung eines Aktionspotentials.

Eine weitere Theorie wurde an der Universität in Toronto entwickelt [Hsu 2000]. Ziel dieser Studie war es, die neuronale Erregung bei der Magnetstimulation unter Verwendung von passiven Kabelmodellen und einer Aktivierungsfunktion vorherzusagen. Die Aktivierungsfunktion  $a(x, t)$  benötigt dabei nur Wissen über das induzierte elektrische Feld. Die Aktivierungsfunktion ist der negative Ortsgradient des elektrischen Feldes:

$$a(x,t) = -\frac{\Delta E_x}{\Delta x} \quad \text{Formel 1-11}$$

Als x-Richtung wird die Längsachse des Axons angenommen.

In Verbindung mit der Kabelgleichung kann die Erregung einer Nervenfasern vorhergesagt werden. Folgende Differentialgleichung 2. Ordnung gilt für das Membranpotential  $V(x,t)$ :

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} - V(x,t) = -\lambda^2 a(x,t) \quad \text{Formel 1-12}$$

Die Lösung für das Membranpotential  $V(x, t)$  setzt sich aus einer Aktivierungsfunktion  $a(x, t)$  und einer Gewichtungsfunktion zusammen. Da die Gewichtungsfunktion stark abnimmt, wird das Membranpotential an der Aktivierungsschwelle von der Aktivierungsfunktion dominiert. Die Aktivierungsfunktion wird auf folgende Gleichung umgeformt:

$$a(x, t) = k\bar{a}_r(x, y, z) \left( \frac{di}{dt} \right) \quad \text{Formel 1-13}$$

Sie besteht aus einem zeitlichen und räumlichen Anteil. Der räumliche Anteil wird durch den räumlichen Maximalwert multipliziert mit einer Konstanten  $k$  beschrieben. Der zeitliche Anteil wird durch die Ableitung des Stromes  $i$  des RLC Kreises ausgedrückt. Als Folge ist die Aktivierungsfunktion abhängig von der Pulsweite (Spuleninduktivität) und unabhängig von der Lage des Axons, der Spulengeometrie und der Orientierung der Spule. Da das Membranpotential des passiven Kabelmodells an der Schwelle von der Aktivierungsfunktion dominiert wird, ist es ebenfalls nur eine Funktion der Pulsweite. Verschiedene Impulsformen können über gewichtete Pulsweiten einberechnet werden.

### 1.8.3 Gradiententheorie

Die genaue Kenntnis der depolarisierenden Feldgrößen ist insbesondere für die Optimierung von Stimulationsspulen anhand der numerischen Feldrechnung unerlässlich. Die Reizwirkung der künstlich erzeugten elektromagnetischen Felder hängt jedoch sehr stark von der Nervenstruktur des jeweiligen Zielortes ab. So findet man im menschlichen Gehirn aufgrund der gefalteten Hirnstruktur vor allem gebogene Nerven, wohingegen an der Peripherie, also an den Armen und Beinen, die Nerven hauptsächlich gerade und parallel zueinander verlaufen.

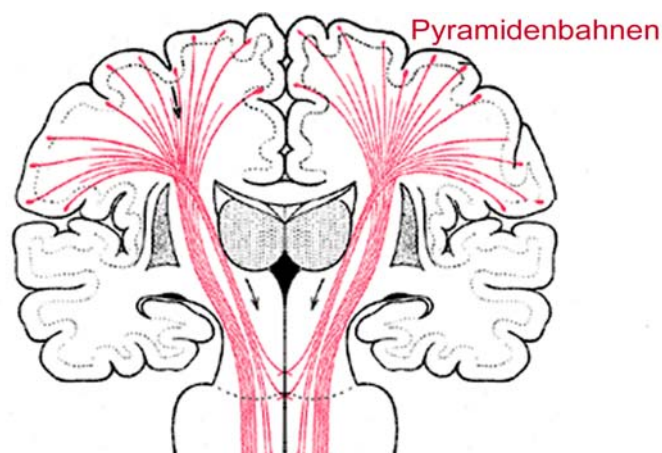


Abb. 1-19: Pyramidenbahnen im Gehirn

Die sehr heterogene Struktur des Gewebes lässt im Gegensatz zu geraden peripheren Nerven ein homogenes Feld als zu optimierenden Reizparameter zu. Die meisten Nervenstränge, insbesondere die Pyramidenzellen, tauchen nach einer kurzen Strecke entlang der Großhirnrinde in das Innere der Sulci ab (Abb. 1-19). Wegen dieser relativ starken Krümmung der kortikalen Fasern kann sich hier die depolarisierende Wirkung des induzierten elektrischen Feldes bereits bei einem homogenen Feldverlauf (ohne örtlichen Gradienten) zeigen (Abb. 1-20): Betrachtet man den Feldverlauf entlang einer gedachten Achse, die dem gekrümmten Verlauf der Nervenfasern folgt, so ergibt sich auch bei einem anliegenden homogenen elektrischen Feld ein örtlicher Feldgradient entlang des Axons und bewirkt somit eine Depolarisation [Ruohonen 1998].

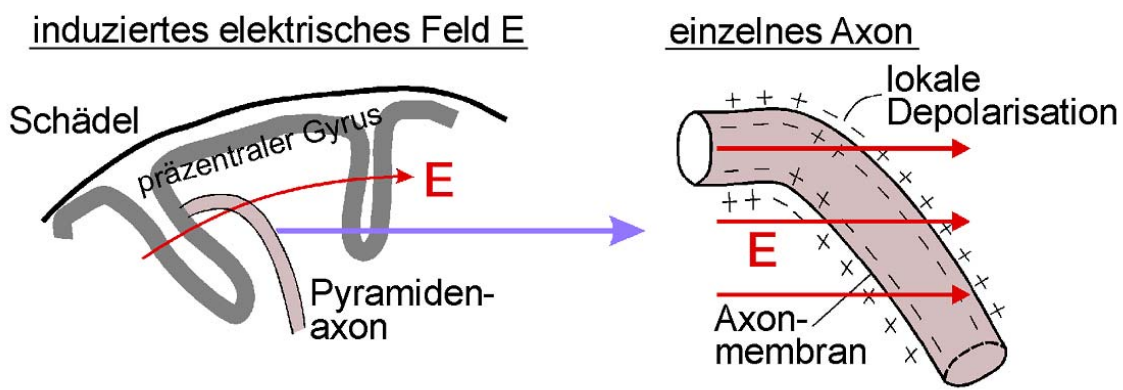


Abb. 1-20: Besonderheit der Kortexreizung: Hier ist auch ein homogenes E-Feld wirksam

Die Entwicklung von Stimulationsspulen für die Peripherie hingegen sollte bei geradlinig verlaufenden Nervenfasern anhand des Reizparameters Gradientenfeld geschehen (Abb. 1-21). Versuche anhand herkömmlicher Stimulationsspulen konnten bei der Stimulation des Armes zeigen, dass vor allem der Feldgradient verantwortlich für eine erfolgreiche Stimulation ist [Weyh 1995]. Validiert werden konnte dieser Effekt anhand der Korrelation der Spule und der Latenz des Antwortsignals.

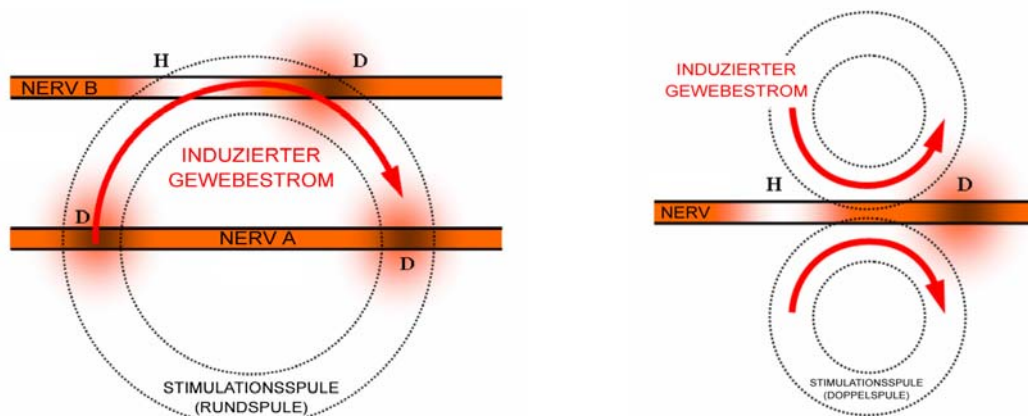


Abb. 1-21: Reizwirkung herkömmlicher Stimulationsspulen (links: Rundspule, rechts: Doppelspule)





## 2 Aufgabenstellung

### 2.1 Wissenschaftliche Bedeutung

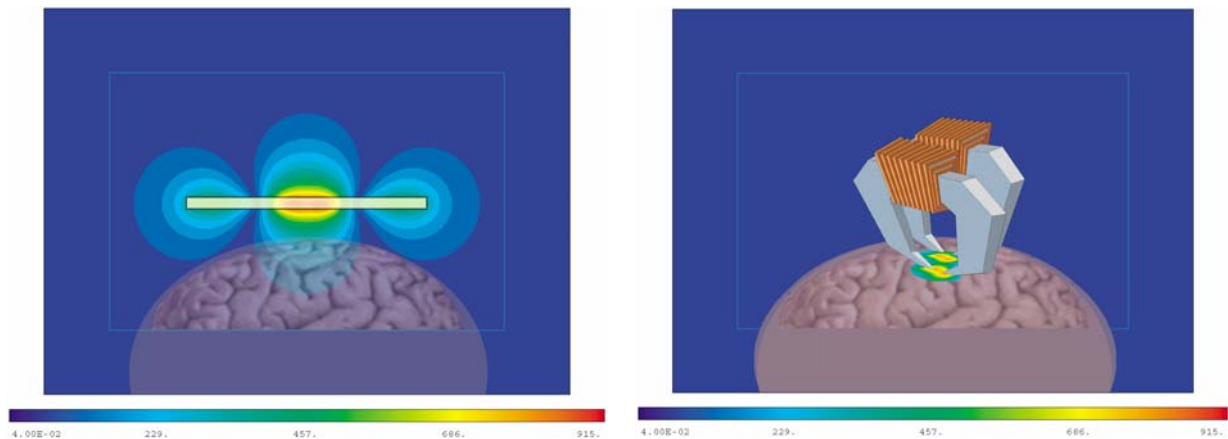
Der genaue biophysikalische Wirkmechanismus der Magnetstimulation, die Ausbreitung und Wirkung des elektrischen Feldes in unmittelbarer Nähe der Nervenzelle, ist trotz intensiver Forschung seit Einführung der magnetischen Methode 1985 bis heute noch weitgehend unerforscht.

Bioelektrische Plattformen, die Zellkulturen am Leben erhalten und deren vielfältige Signale erfassen können, werden bereits am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik erfolgreich eingesetzt [Wolf 2006; Wolf 2003; Gross 1993; Meyer 2005]. Durch das Aufbringen von Nervenzellen auf planare Sensoren lassen sich in Echtzeit metabolische und morphologische Parameter der Zelle erfassen (Chemosensitivitätstests, pharmakologische Wirkstoffscreening, Toxizitätsuntersuchungen). Die magnetische Stimulation dieser Zellproben ist theoretisch denkbar. Praktisch existieren bisher noch keine geeigneten Stimulationsspulen. Herkömmliche Spulen lassen sich aus physikalisch-thermischen Gründen nicht einfach auf Zelldimensionen skalieren.

Die Entwicklung von Stimulationsspulen, die eine sehr fokale Reizung auf kleinstem Raum ermöglichen und zudem durch ihre Bauweise auch als Spulenarray (mehrere räumlich versetzte Spulen) verwendet werden können, würde einen wesentlichen Fortschritt für die Erforschung der neurophysiologischen Wirkmechanismen der Magnetstimulation darstellen.

Bisherige kommerzielle Spulen haben zwar aufgrund ihrer Bauweise den Vorteil eines geringen Gewichtes, jedoch hemmt ihre geometrische Ausdehnung und ihre mangelnde Fokalität die klinische Anwendung. Aus physikalisch-technischen Gründen ist es mit der bestehenden Technologie kaum möglich, extrem kleine und damit hochfokale Spulen

herzustellen. Fokale Spulen bilden jedoch die Grundvoraussetzung für die selektive Stimulation eines Gehirnareals, eines peripheren Nervs oder einzelner Neuronen bei in-vitro Forschungen am Nervenzellgewebe (Abb. 2-1).



**Abb. 2-1: (links) Numerische Berechnung einer herkömmlichen Doppelspule, (rechts) Vision eines Spulenarrays zur multifokalen Stimulation.**

Durch die numerische Simulation der elektrischen Felder im Körpergewebe und die zugehörigen Grundlagenexperimente werden wesentliche Verbesserungen der Stimulationspulen zur induktiven Neurostimulation erwartet. Die verbesserte Fokalität und das günstige Erwärmungsverhalten, sowie die mögliche Verkleinerung der Stimulationsspulen wird das wissenschaftliche Potential der TMS zur nicht-invasiven Erforschung der Physiologie der menschlichen Gehirnrinde und der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen wesentlich erweitern.

## 2.2 Flussgeführte Mikrospulen für die in-vitro Zellstimulation

Die funktionale Online-Analyse lebender Zellen in einer physiologisch kontrollierten Umgebung soll erstmalig Erkenntnisse über das physiologische Verhalten erregbarer Nervenzellen liefern. Der Einsatz von Lab-on-a-Chip-Systemen, wie sie am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik entwickelt und bereits erfolgreich eingesetzt werden, bietet die Möglichkeit, den Einfluss magnetischer Spulenfelder nicht nur auf Einzelzellen, sondern auf ganze Netzwerke zu untersuchen.

Die kleinen geometrischen Abmessungen der geplanten neuen flussgeführten Spulen sollen ein gleichzeitiges Stimulieren eng benachbarter neuronaler Bereiche erlauben. Die zugrunde liegenden Mechanismen der Einkopplung der induzierten magnetischen und elektrischen Felder in die einzelnen Zellen könnten somit erstmalig untersucht werden. Die Methodik der

Flussführung bietet nicht nur die Möglichkeit, Mikrospulen für die in-vitro Anwendung zu dimensionieren, sondern auch beliebige Versionen für in-vivo Experimente beispielsweise an kleinen Labortieren (Rattengehirn) zu skalieren. Die zu entwickelnden Mikrospulen könnten wichtige Impulse für die neurobiologische Grundlagenforschung setzen.

## 2.3 Spulenarray für die Humanmedizin

Im Rahmen eines am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik durchgeführten methodisch orientierten VW-Projekts sollte ein Stimulationssystem zur multifokalen transkraniellen Magnetstimulation (mTMS) entwickelt werden, welches eine gleichzeitige Stimulation von bis zu vier Kortexarealen erlaubt (Kapitel 4.2 Spulenarray für die Neurowissenschaft). Dieses Spulenarray (Abb. 2-1 rechts) soll zusammen mit der funktionellen Bildgebung verwendet werden, um die funktionelle Reorganisation des Gehirns nach partieller Hirnschädigung aufzudecken. Durch die Variation der Zielgebiete und des Zeitpunktes der mTMS soll die räumliche und zeitliche Interaktion zwischen Kortexarealen untersucht werden. Eine repetitive Neurostimulation mit mehreren kleinen hochfokalen Spulen wird es ermöglichen, mit der rTMS benachbarte Kortexareale im definierten zeitlichen Abstand zu konditionieren („Netzwerkstimulation“). Insbesondere bei Schlaganfallpatienten sind komplette Bewegungsmuster verloren gegangen und müssen daher auch als Muster wiedererlernt werden.

Anhand der zellbasierten Forschungsergebnisse sollen hochfokale Spulentypen, die von erheblicher medizintechnischer Relevanz sind, entwickelt und klinisch getestet werden. Von diesen hochfokalen Stimulationsspulen wird ein wesentlicher Innovationsschub für die künftige therapeutische Anwendung der rTMS und rPMS ausgehen, da die räumliche Ausdehnung der repetitiven Stimulation besser definiert werden kann.



## 3 Grundlagen und Methoden der Spulentwicklung

In der Elektrotechnik findet man Spulen als Bestandteile elektrischer Geräte (z.B. Transformator) oder als Einzelbauteile diverser Schaltungen (z.B. Drossel). Eine klassische Spule ist ein Leiterdraht, der um einen festen Körper, den so genannten Spulenkörper gewickelt ist. Dieser Körper, der unter anderem zur Stabilisierung des Leiterdrahtes dient, muss nicht zwingend vorhanden sein. Spulen ohne Wickelkörper bezeichnet man als Luftspulen.

Spulen werden ebenfalls in der Medizintechnik verwendet. Die wohl bekannteste Anwendung sind die Magnetspulen eines Kernspintomographen, auch Magnetresonanztomograph genannt, kurz MRT. Dabei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder des menschlichen Körpers erzeugt (keine Röntgenstrahlung). Die zweidimensionalen Aufnahmen erlauben oft eine hervorragende Beurteilung der Organe und deren Veränderungen. Bei der Untersuchung der Patienten in diesen so genannten „Scannern“ werden ebenfalls wie in der Magnetstimulation Flussdichten von 1,5 bis 3 Tesla erzeugt, allerdings handelt es sich hierbei um statische Felder und nicht transiente, also zeitlich veränderliche.

Die Entwicklung einer Spule für die induktive Nervenreizung (im folgenden Stimulationspule genannt) muss in enger Zusammenarbeit mit der Pulsquelle, also dem Magnetstimulator erfolgen, da wichtige technische Parameter später die physiologische Performance des Gesamtstimulationssystems Pulsquelle und Spule bestimmen (Kapitel 3.1 Technische Grundlagen). Um die elektromagnetischen Felder einer Stimulationspule zu dimensionieren und hinsichtlich der Fokalität zu optimieren, stellt die numerische Feldrechnung ein effizientes Entwicklungstool dar (Kapitel 3.2 Numerische Methoden).

## 3.1 Technische Grundlagen

### 3.1.1 Funktionsweise der Stimulationseinheit

Eine Stimulationseinheit besteht aus dem Magnetstimulator und der Stimulationsspule. Beim Magnetstimulator handelt es sich um eine Pulsquelle, die in Kombination mit der Stimulationsspule im Prinzip einen Schwingkreis darstellt (Abb. 3-1). Ein leistungsstarker Kondensator C wird aufgeladen (Ladespannung im kV Bereich) und anhand starkstromtauglicher Thyristoren S (Spulenstrom im kA Bereich, Pulsdauer im  $\mu\text{s}$  Bereich) über die Stimulationsspule L entladen. Es entsteht eine sinusförmige Schwingung, die aufgrund der Verluste im Schwingkreis gedämpft ist und langsam abklingt. Die Frequenz der Schwingung wird bestimmt durch die Kapazität des Kondensators (etwa  $100 \mu\text{F}$ ), die Induktivität der Spule (etwa  $15 \mu\text{H}$ ) und den Widerstand. Sie beträgt bei herkömmlichen Stimulatoren etwa 2000-4000 Hz, was einer Schwingungsdauer von 250-500  $\mu\text{s}$  entspricht. Je nach Anordnung der Thyristoren unterscheidet man monophasische (Abb. 3-1 und Abb. 3-2) von biphasischen Schaltungen (Abb. 3-3 und Abb. 3-4); die Spule wird durch eine sinusförmige Halb- oder Vollwelle durchsetzt.

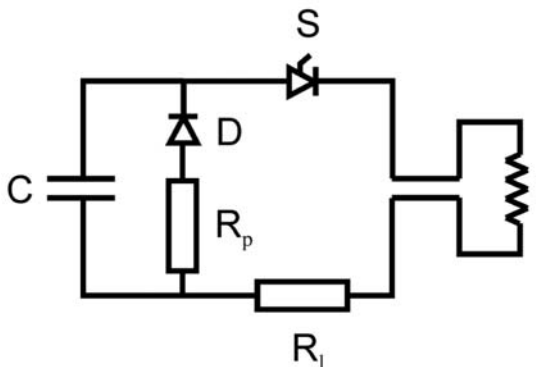


Abb. 3-1: Basisschaltung des monophasischen Stimulators.

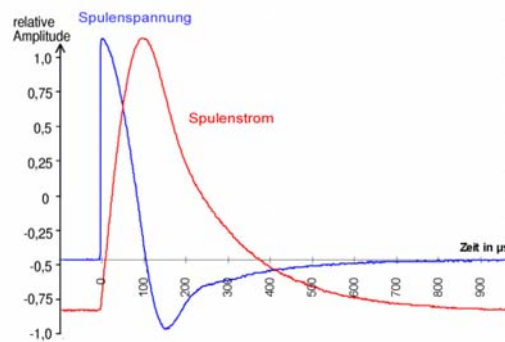


Abb. 3-2: Spannungs- und Stromverlauf der monophasischen Pulsform.

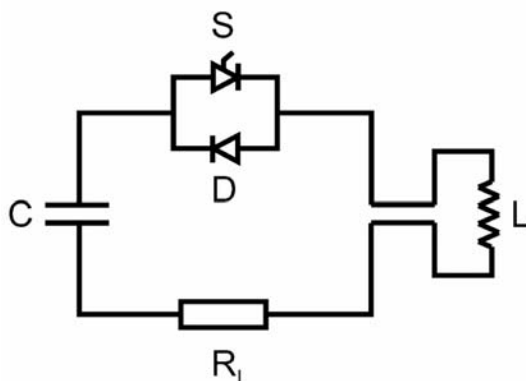


Abb. 3-3: Basisschaltung des biphasischen Stimulators.

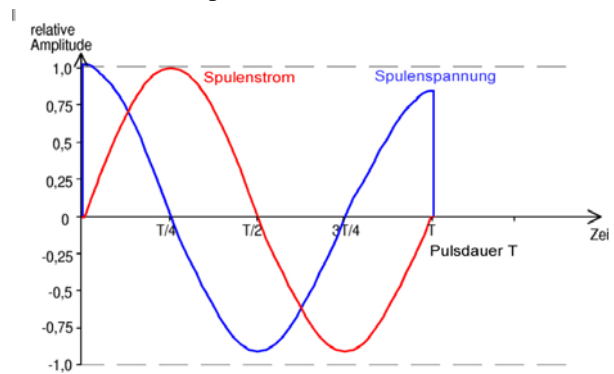


Abb. 3-4: Spannungs- und Stromverlauf der biphasischen Pulsform.

Als physiologisch optimal wird inzwischen die biphasische (Vollwelle) angenommen. Historisch gesehen war zunächst nur die monophasische Pulsform technisch verfügbar. Weiterentwicklungen im Bereich der Energierückspeisung führten zu biphasischen Schaltungen.

Quantitativ und qualitativ unterscheiden sich die kommerziellen Magnetstimulatoren in der Wahl der Stimulationsparameter wie Stromrichtung, Pulsform, Pulsdauer, Repetitionsrate (bis zu 100 Hz), maximale Stimulationsintensität, Pulsenergie und den Eigenschaften der Steuereinheit und ihrer Ansteuerbarkeit durch externe Geräte. Ein wesentlicher technischer Unterschied zwischen den verschiedenen Stimulatoren ist die Kapazität des verwendeten Kondensators und die maximale Ladespannung; aus diesen ergibt sich die maximal gespeicherte Energie.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde stets der im Rahmen der Dissertation von Hannes Zantow entwickelte und zugelassene Magnetstimulator P-Stim 160 verwendet [Zantow 2006]. Die Geräteparameter sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

**Tabelle 3-1: Geräteparameter des Forschungsstimulators P-Stim 160 in Verbindung mit einer Doppelspule [Zantow 2006]**

Maximale Ladespannung	Kondensator Kapazität	Pulsdauer	Induktivität Doppelspule	Pulsform	Pulsfrequenz
2200 V	66µF	160µs	10µH	Halbwelle, Vollwelle und Doppelpuls	30 Hz <sup>*)</sup>

<sup>\*)</sup> Die maximale Pulsfrequenz wird im Gegensatz zu kommerziellen Geräte auch bei voller Ladespannung erreicht.

### 3.1.2 Elektromagnetische Induktion

Unter elektromagnetischer Induktion versteht man das Entstehen einer elektrischen Spannung durch die Änderung eines Magnetflusses. Induzierte Spannungen treten nicht nur auf, wenn sich elektrische Leiter in einem Magnetfeld räumlich bewegen (Lorentz-Kraft), sondern auch, wenn sich das magnetische Feld zeitlich verändert.

Dieses Induktionsgesetz nach Faraday ist auch Bestandteil der Maxwellschen Gleichungen (Kapitel 3.2.1. Maxwellsche Gleichungen).

$$\text{rot}\vec{E} + \frac{\partial\vec{B}}{\partial t} = 0$$

**Formel 3-1**

Für die induzierte Spannung gilt:

$$U_{ind} = -N \cdot \frac{d\Phi}{dt} \quad \text{Formel 3-2}$$

mit N als Anzahl der Windungen und  $\Phi$  der magnetischer Fluss.

Für ein homogenes B-Feld ist dieser definiert zu:

$$\Phi = \vec{B} \cdot \vec{A} \quad \text{Formel 3-3}$$

mit B der magnetischen Flussdichte und A der von der Spule eingegrenzten Fläche.

Die Höhe der induzierten Spannung ändert sich direkt proportional zur Anzahl der Windungen. Je mehr Windungen eine Spule hat desto höher ist die induzierte Spannung im Gewebe. Wenn sich das Magnetfeld verändert (schwächer oder stärker) oder die Fläche kleiner oder größer wird, ändert sich auch der magnetische Fluss  $\Phi$ .

### 3.1.3 Magnetfeld nach dem Biot-Savart-Gesetz

Das Biot-Savart-Gesetz beschreibt das Magnetfeld, welches durch den in der Spule mit dem Radius r fließenden Strom I erzeugt wird (Abb. 3-5).

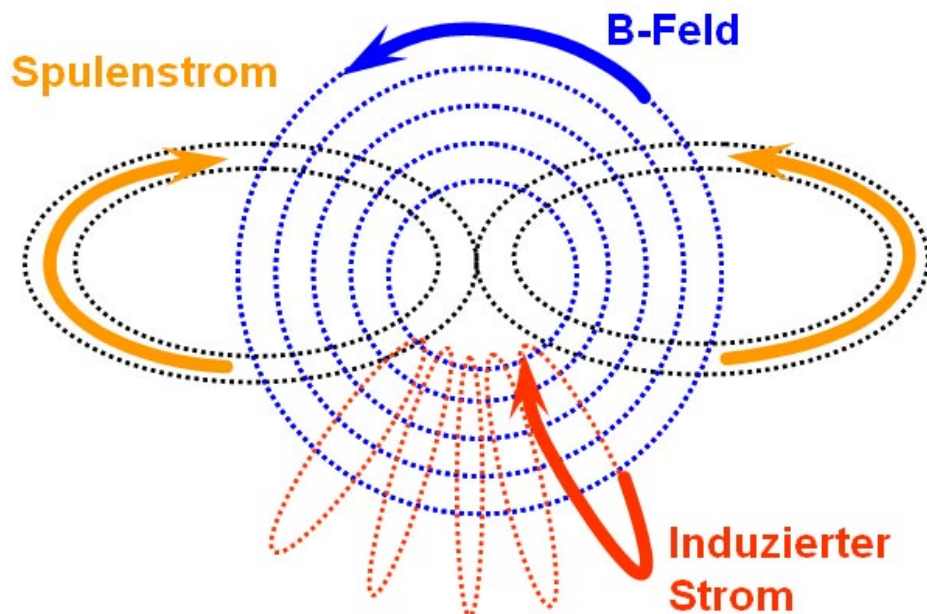


Abb. 3-5: Schematische Darstellung der elektromagnetischen Felder einer Doppelspule. Formel 3-4 behandelt den Fall einer Rundspule.

$$\vec{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \cdot I \cdot \oint \frac{\partial l(r') \times (r - r')}{|r - r'|^3} \quad \text{Formel 3-4}$$



### 3.1.4 Impedanz einer Spule

Die Impedanz  $Z$  ist der frequenzabhängige Widerstand einer Spule in der Einheit Ohm. Er besteht aus dem Gleichstromwiderstand (Wirkwiderstand) und dem Blindwiderstand. Der Gleichstromwiderstand  $R$  einer Spule ist der Ohmsche Widerstand des Leiters (Drahtwiderstand). Dieser Drahtwiderstand kann sich frequenzabhängig durch Wirbelstromeffekte erhöhen. Im Gegensatz zum ohmschen Widerstand kann der Blindwiderstand keine Leistung in Wärme umsetzen. Der Blindwiderstand ist frequenzabhängig und wird durch die Induktivität  $L$  bestimmt.

komplexe Schreibweise der Impedanz:  $Z = R + j\omega L$  **Formel 3-5**

Betrag der Impedanz:  $|Z| = \sqrt{R^2 + (\omega L)^2}$  **Formel 3-6**

Durch Messungen kann man zeigen, dass der ohmsche Spulenwiderstand infolge des Proximity-Effekts mit zunehmender Frequenz bei den kommerziellen Spulen ungewöhnlich stark ansteigt. Dies wiederum hat hohe Spulenverluste und eine schnelle Spulenerwärmung bei repetitivem Einsatz zur Folge. Speziell bei kommerziellen Spulen werden diese Effekte (Proximity- und Skineffekt, Kapitel 3.1.6 Merkmale des Spulenleiters) bei der Auslegung der Stimulationsspulen kaum beachtet, da sie sehr schwer messbar sind.

#### ***Induktivität einer Stimulationsspule***

Die Festlegung einer günstigen Spuleninduktivität stellt einen Optimierungsprozess dar, bei dem die Thyristorbelastung hinsichtlich Strom und Spannung, die Verluste des Spulenkaabels und die sicherheitstechnischen Aspekte für medizintechnische Geräte Einfluss nehmen. Die Induktivitäten kommerzieller Spulen liegen zwischen 10 –25  $\mu\text{H}$ .

Im Falle ebener Stimulationsspulen liegen alle Windungen in einer Ebene, somit genügt die Berechnung der z-Komponente (Normale der Spulenebene) der magnetischen Induktion  $B$ . Fließt in allen Windungen der gleiche Strom  $I$ , so kann die Induktivität anhand des Spulenflusses bestimmt werden. Die Fläche, für die sie berechnet werden muss, wird durch die äußerste Spulenwindung bestimmt.

Die Größe der Induktivität  $L$  hängt somit von den geometrischen Abmessungen der Spule und dem verwendeten Material des Spulenkörpers ab (Formel 3-7).

$$L = \frac{\Phi}{I} = \frac{B \cdot A}{I} \quad \text{Formel 3-7}$$

Bei einer gegebenen Spule gibt die Induktivität das Verhältnis zwischen dem mit der Spule verketteten magnetischen Fluss und dem sie durchfließenden Strom an.

Die für einen gegebenen Stimulator erforderliche Spuleninduktivität  $L$  kann – bei vorgegebener Pulsdauer (100  $\mu\text{s}$  bis 500  $\mu\text{s}$ ) und Kondensatorkapazität  $C$  - über die Resonanzfrequenz  $f$  eines Schwingkreises berechnet werden;

$$f = 1/T = \frac{1}{2\pi\sqrt{L \cdot C}} \quad \text{Formel 3-8}$$

Somit ergibt sich für die Induktivität  $L$  folgender Zusammenhang:

$$L = \frac{T^2}{4\pi^2 C} \quad \text{Formel 3-9}$$

d.h. für den Forschungsstimulator P-Stim 160 mit 66 $\mu\text{F}$  bedeutet dies eine Spanne von 3,8  $\mu\text{H}$  (bei 100 $\mu\text{s}$ ) bis 95,9 $\mu\text{H}$  (bei 500 $\mu\text{s}$ ) Spuleninduktivität.

### 3.1.5 Güte einer Spule

Die Güte  $Q$  errechnet sich aus dem Gleichstromwiderstand  $R$  der Gesamtanordnung (Spule + Kondensator + Kabel + Thyristor), der Spuleninduktivität  $L$ , und der Stromfrequenz  $f$  zu:

$$Q = \frac{2\pi f \cdot L}{R} \quad \text{Formel 3-10}$$

Sie ist direkt proportional zur Frequenz  $f$ , wenn der Innenwiderstand  $R$  frequenzunabhängig ist, d.h. wenn durch geeignete Spulenleiterwahl kein Skin-Effekt bzw. Proximity-Effekt auftritt.

Die Güte einer Spule ist somit ein Indiz für die Stromwärme-Verluste der Spule. Je höher die Güte ist, desto mehr Energie wird nach dem ersten Nulldurchgang wieder an den Speicherkondensator im Stimulator zurückgespeist. Der Anteil der zurückgeführten Energie liegt bei kommerziellen Geräten zwischen 50% und 85%. Ziel ist es also, eine Spule zu entwickeln mit einer möglichst hohen Güte, d.h. mit möglichst geringen elektrischen Verlusten, um Energieverbrauch und Erwärmung in tragbaren Grenzen zu halten.

### 3.1.6 Merkmale des Spulenleiters

#### **Skin-Effekt**

In einem elektrischen Leiter entstehen durch die Felder des Wechselstromes Wirbelströme, die dem Stromfluss entgegenwirken. Diese nehmen bei höheren Frequenzen zu. Zum

Gleichstromwiderstand addiert sich demnach ein von der Frequenz abhängiger Wechselstrom-Wirkwiderstand. Die Wirbelstromverluste sind im Innern des Leiters am größten und nehmen gegen außen ab. Mit zunehmender Frequenz werden die Ströme also immer mehr an die Oberfläche des Drahtes verdrängt (Skin-Effekt) und erhöhen somit den Verlustwiderstand.

Hochfrequenz-Litzen (Hf-Litze) bestehen aus lackisolierten Einzelleitern, die miteinander verdrillt sind. Sie werden verwendet, um der Erhöhung des Leiterwiderstandes bei höheren Frequenzen entgegenzuwirken. Daher hat eine Hf-Litze gegenüber Volldraht den Vorteil einer größeren Oberfläche (mehrere Einzeldrähte) um den Skin-Effekt zu verringern. Um diese höhere Güte auch zu nutzen, darf keines der feinen Drähtchen unterbrochen sein, und alle Drähte müssen am jeweiligen Ende gut elektrisch verbunden sein. Dies ist bei der Fertigung (Qualitätssicherung) unbedingt zu beachten.

### **Proximity-Effekt**

Beim Proximity-Effekt entstehen die Wirbelstromverluste durch die Felder benachbarter Leiter. Dieser Effekt tritt insbesondere bei Stimulationsspulen auf [Vachenauer 1998]. Um diese Verluste so gering wie möglich zu halten, reduziert man den Leiterquerschnitt (weniger Wirbelstromverluste) und führt dafür mehrere Leiter »parallel«. Damit die Beeinflussung der Felder auf die einzelnen Leiter ausgeglichen wird, werden die Leiter miteinander verdrillt (verseilt). Die Verdrillung muss so gewählt werden, dass über die Länge der Litze gesehen die Position eines Drahtes gleichmäßig zwischen dem Kern und der Außenseite des Bündels wechselt, damit z.B. bei einer Spule jeder einzelne Litzenleiter vom gleichen magnetischen Fluss durchsetzt wird.

### **Hf-Litzen**

Hf-Litzen sind in verschiedenen Ausführungen erhältlich:

- Einzeldraht-Durchmesser von 0,01 mm bis 1,5 mm erhältlich (Tabelle 3-2)
- Anzahl Einzeldrähte von 2 bis über 1000
- Seitenverhältnis beim Rechteckprofil 1,25/ 1 bis 3/1

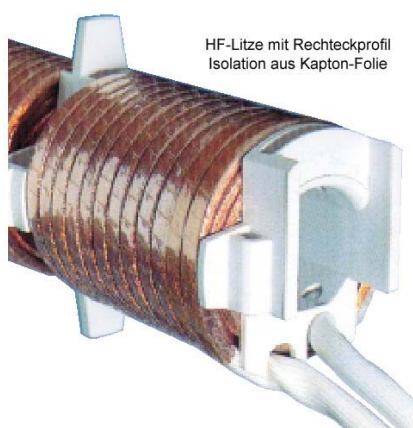
Je nach Einsatzbereich der Hf-Litze ist der Querschnitt des Einzelleiters zu wählen (Tabelle 3-2). Im Falle der Magnetstimulation befinden wir uns in einem kHz Bereich. Diese Frequenz wird durch den Schwingkreis Spule-Kondensator bestimmt und liegt typischerweise bei etwa 5kHz.

**Tabelle 3-2: Größenordnung des Einzelleiterdurchmessers in Abhängigkeit der Frequenz [Firma Kaltenbach]**

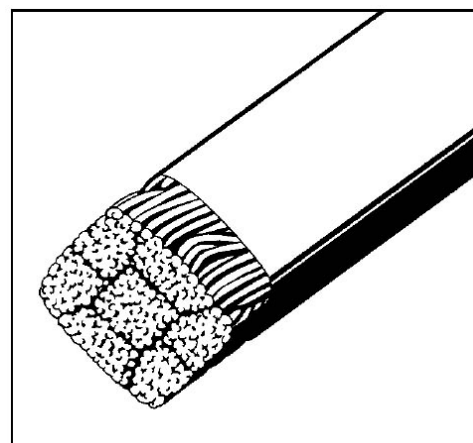
50 Hz – 1 kHz	0,315 mm
1 kHz – 10 kHz	0,250 mm
10 kHz – 20 kHz	0,180 mm
20 kHz – 50 kHz	0,125 mm
50 kHz – 100 kHz	0,100 mm
100 kHz – 250 kHz	0,080 mm
250 kHz – 500 kHz	0,063 mm
500 kHz – 850 kHz	0,050 mm
850 kHz – 1,5 MHz	0,040 mm
1,5 MHz – 2,8 MHz	0,032 mm

Allgemein sollten HF-Litzen nur bis ca. 2 MHz verwendet werden, da bei höheren Frequenzen der Einfluss der Leiterkapazitäten zu groß wird.

Der Nachteil der Litze gegenüber einem massiven Leiter liegt in einem schlechteren Füllfaktor und einer schlechteren Wärmeleitfähigkeit. Der Füllfaktor eines Massivdrahtes verschlechtert sich zunehmend mit höheren Frequenzen (Skin- und Proximity-Effekt). Wegen des schlechteren Füllfaktors der Hf-Litze wird für den gleichen Kupferquerschnitt mehr Raum verbraucht. Zur Optimierung des Füllfaktors werden bei den Stimulationsspulen vorzugsweise Hf-Litzen mit rechteckigem Profil eingesetzt (Abb. 3-7). Der Füllfaktorergewinn ergibt sich aus der Verdichtung der Litzen und der besseren Füllung des Wickelraumes durch die Rechteckform. Man erreicht somit einen Kupferfüllfaktor von 65 bis 80%.



**Abb. 3-6: Hf-Transformator mit Kapton isolierter Hf-Litze [Kaltenbach GmbH]**



**Abb. 3-7: Rechteckprofil einer Hf-Litze [Pack Feindrähte GmbH]**

### **Isolationen**

Die Einzeldrähte werden mit einer Lackisolation auf der Basis von modifizierten Polyurethanen voneinander elektrisch getrennt. Zur Isolation der gesamten Litze bestehend aus den lackisolierten Einzeldrähten werden eine oder mehrere Umspinnungen/Umflechtungen aus verschiedenen Garnen angeboten (z.B. Baumwollgarn, Naturseide, Kunstseide, Acetatseide, Polyamidgarn, Keramikgarn). Alternativ sind auch Folien-Bandagierungen (z.B. Polyesterfolie (Mylar), Polyamidfolie (Kapton), Aramidpapier (Nomex)) erhältlich (Abb. 3-6). Generell eignen sich die umgarnten Hf-Litzen besser für die teilweise untypischen Leiteranordnungen einer Stimulationsspule, da sie sich flexibler beim Wickeln verhalten. Hochfrequenz-Litzen sind ohne vorheriges Entfernen von Umspinnung und Lackisolation direkt lötbar.

### **3.1.7 Zusammenfassung der Technischen Parameter**

Der Entwicklungsspielraum für eine Stimulationsspule ist relativ klein. Der maßgebliche Schwingkreis, bestehend aus Spannungsquelle, Kondensator und Spule legt die Spulenparameter (Induktivität, Spulenstrom) fest. Die verfügbare Energie des Stimulators wird also durch die Kombination der Ladespannung, Ladekapazität und Spulenstrom festgelegt. Es wäre denkbar, die Ladespannung des Kondensators zu erhöhen und gleichzeitig den Spulenstrom zu verringern oder umgekehrt. Höhere Spannungen als zwei bis drei kV werden im Medizinproduktgesetz nicht direkt aufgeführt, d.h. alle Spannungen >1kV müssen von der benannten Stelle (TÜV, LGA etc.) gesondert behandelt werden. Entsprechend müssen Isolationsstrecken, -barrieren und Sicherheitsmaßnahmen individuell diskutiert werden. Die Zulassung des P-Stim 160 Magnetstimulators mit 2,2 kV stellte eine große Hürde dar [Zantow 2006]. Würde man nun alternativ die Spannung senken und folglich den Strom erhöhen, würde dies eine höhere Stromdichte im Leiter bedeuten. Dieses Problem kann man nur mit einem höheren Leiterquerschnitt lösen. Da jedoch auch die geometrischen Abmessungen einer Spule aufgrund der gewünschten Fokalitätseigenschaft eingeschränkt sind, ist eine Erhöhung des Querschnittes nur mit einer Windungszahl von größer gleich eins und darunter technisch nicht realisierbar (Induktivität). Die hier zusammengefassten Parameter der Magnetstimulation (Tabelle 3-3) sind Anhaltspunkte, um eine Vorstellung der einzelnen Dimensionen zu erhalten. Da sie stark voneinander abhängen (z.B. Induktivität und Pulsdauer), wurden zum Teil Wertebereiche angegeben.

**Tabelle 3-3: Übersicht der technischen Parameter**

<b><i>Parameter der Pulsquelle</i></b>			
Anstiegsgeschwindigkeit des Thyristors	$dI/dt$	200	A/ $\mu$ s
Freiwerdezeit des Thyristors	$\tau$	200	$\mu$ s
Ladespannung P-Stim 160	U	2,2	kV
Ladekondensator P-Stim 160	C	66	$\mu$ F
Spulenstrom (abhängig von der Spuleninduktivität)	I	2000 bis 8000	kA

<b><i>Spulenparameter</i></b>			
Induktivität	L	10 bis 25	$\mu$ H
DC-Widerstand	R	10 bis 50	mOhm
Pulsdauer	T	200 bis 600	$\mu$ s
Magnetische Flussdichte	B	2	Tesla
Elektrische Feldstärke	E	100 – 500	V/m
Gradient der Elektrischen Feldstärke	grad E	13000 – 35000	V/m <sup>2</sup>

### 3.1.8 Das räumlich/zeitliche Auflösungsvermögen

Das zeitlich-räumliche Auflösungsvermögen einer neurophysiologischen Methode ist entscheidend, um die Leistungsfähigkeit z.B. bei der Untersuchung funktionell anatomischer Fragestellungen beurteilen zu können. Im Gegensatz zu den funktionell bildgebenden Verfahren (PET, fMRI, SPECT) kann bei der Magnetstimulation die zeitlich-räumliche Auflösung nur indirekt erschlossen werden. Auf der Grundlage der physikalischen Eigenschaften des Reizes und Modellrechnungen ist bei einer achtförmigen Spule der induzierte Stromfluss im Gewebe in einem Bereich von ca. 2 auf 2 cm für weniger als 1 ms maximal.

### 3.1.9 Relevante Stimulationsparameter

Im folgenden Kapitel werden gerätetechnische Parameter der Magnetstimulationstechnik vorgestellt. Die Reizwirkung der einzelnen Stimulationsprotokolle stehen im engen Zusammenhang mit der Physiologie des Zielgewebes (Kapitel 1.8 Der Wirkmechanismus).

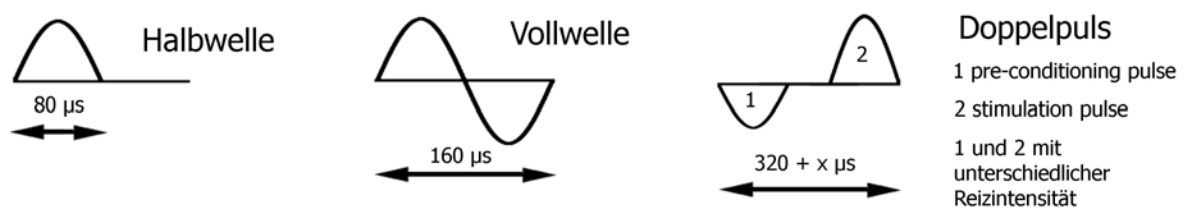
Gerätebedingt stehen feste Pulsformen mit fester Pulsdauer bzw. Pulsfrequenz zur Verfügung (*Stimulationspuls*). Anhand der Zusammensetzung dieser Pulse lassen sich verschiedene Reizergebnisse erzielen (*Stimulationsprotokolle*). Die Leistungsdaten der Stimulatoren variieren derart, dass eine geeignete Normierung zur besseren Vergleichbar-

keit eingeführt wurde (*Normierung*). Um ein Verständnis der physikalischen Stimulationsparameter zu erzeugen, werden die *Repetierrate in Bezug auf die Intensität*, und die *Pulsdauer* betrachtet.

### 3.1.9.1 Stimulationspuls

Generell ist der zeitliche Verlauf eines Stimulationspulses sinusförmig. Dies ist technisch bedingt durch den Schwingkreischarakter der Basisschaltung. Bei Verwendung monophasischer Pulse fließt der induzierte Gewebestrom vorwiegend in eine Richtung, bei biphasischen Pulsen zuerst in eine und dann in die entgegengesetzte Richtung. Da die Stromrichtung möglicherweise einen Einfluss auf die Art der aktivierten neuronalen Strukturen hat, kann beim P-Stim 160 wie auch bei einigen anderen Magnetstimulatoren die Richtung des Spulenstromes und die Pulskonfiguration (mono-, oder biphasisch) gewählt werden.

Beim Forschungsstimulator P-Stim 160 sind folgende Pulsformen generierbar: Eine Halbwelle mit  $80\mu\text{s}$  Pulslänge, deren Polarität alterniert, eine Vollwelle mit  $160\mu\text{s}$  Dauer sowie ein so genannter Doppelpuls, in der Fachliteratur auch „paired pulse“ genannt (Abb. 3-8).



**Abb. 3-8: Zeitlicher Verlauf des Spulenstromes bei verschiedenen Pulsformen.**

Bei einem Doppelpuls handelt es sich um zwei zeitlich nah aufeinander Impulse unterschiedlicher Intensität. Der P-Stim 160 realisiert diesen Doppelpuls jeweils mit zwei Halbwellen. Aktuelle Forschungen versprechen sich eine erhöhte Sensitivität des Zielgebietes, wenn der erste Teilpuls des Doppelpulses, der so genannte „pre-conditioning“ Puls unterhalb der motorischen Schwelle gepulst wird. Der zweite, tatsächlich stimulierende Puls wird daraufhin mit erhöhter Intensität appliziert. Insgesamt benötigt diese Pulsform weniger Energie, um einen Reizeffekt zu erzielen. Besonders in der therapeutischen Anwendung findet diese Pulsform großen Anklang. So konnten George et al mit Hilfe der paired pulse TMS exzitatorische und inhibitorische Effekte auf die kortikale Erregbarkeit nachweisen [George 2002].

### 3.1.9.2 Stimulationsprotokolle

Als Definition der rTMS in Abgrenzung zur TMS mit Einzelreizen wurde auf einer Konsensuskonferenz in Washington 1996 vereinbart, dass von rTMS gesprochen werden sollte, wenn mit einer Frequenz von mehr als 1 Hz, mehr als 2 aufeinander folgenden Reizen und mit konstantem Interstimulus-Intervall stimuliert wird. Reizserien bis 1 Hz bezeichnet man als serielle Einzelpuls-TMS.

Im Unterschied zur Stimulation mit Einzelreizen können bei der repetitiven Magnetstimulation durch Modulation der Frequenz *inhibierende* (niederfrequente rTMS) oder *facilitierende* (hochfrequente rTMS) Effekte auf neurophysiologischer Ebene auftreten (Abb. 3-9).

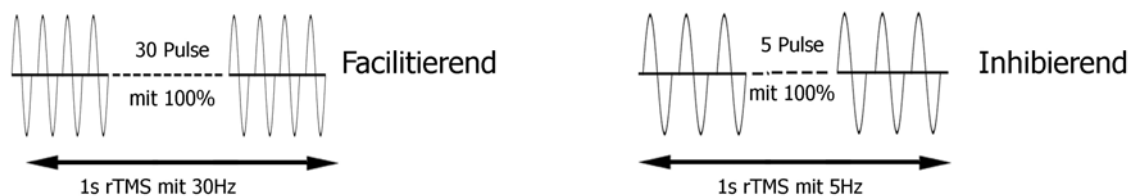


Abb. 3-9: Beispiele eines facilitierenden und inhibierenden Stimulationsprotokolls.

Zusätzlich zur *Stimulationsfrequenz* (0 bis 100 Hz) können bei der rTMS weitere Parameter variiert werden: *Stimulationsintensität* (0 bis 100%, dadurch unter- oder überschwellig), Pulsform (beim P-Stim 160: Halbwelle, Vollwelle, Paired Puls), *Seriendauer* (thermische Limitierung), *Interstimulus-Intervall* (Pause zwischen den einzelnen Serien) und *Anzahl der Serien* (Abb. 3-10).

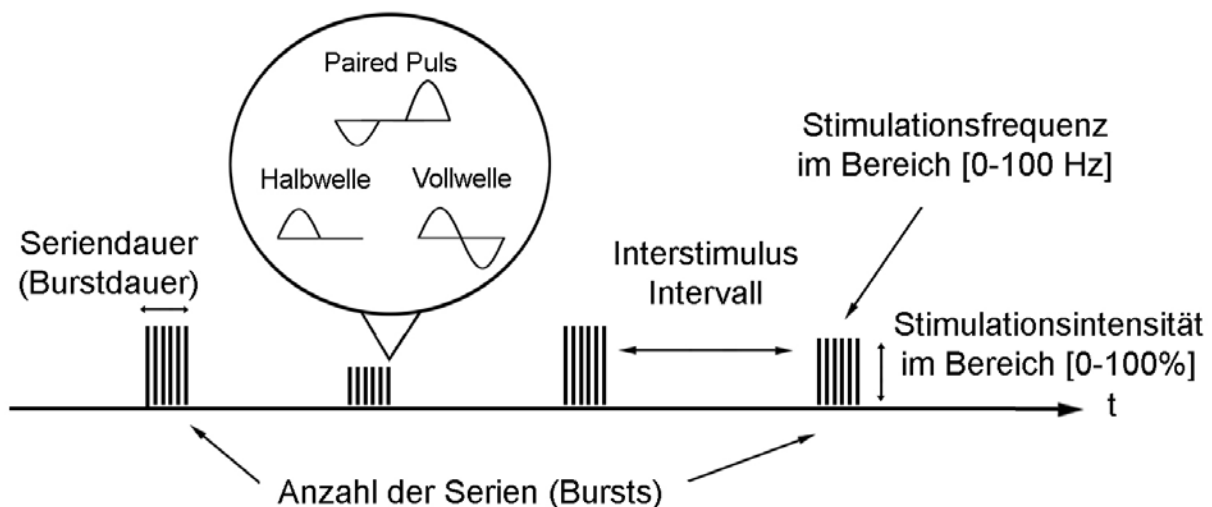


Abb. 3-10: Ein Stimulationsprotokoll der rTMS mit typischen Parametern



***Beispiel für ein Stimulationsprotokoll:***

Grisaru und Mitarbeiter behandelten in einer doppelblinden Studie 16 Maniker mit rTMS als Add-on-Therapie (20 Hz; 80% MT; 2 s/train; 20 train/day; über 10 Tage) über dem linken und rechten präfrontalen Kortex [Grisaru 1998].

Dies bedeutet, es wurde stimuliert mit:

- einer Stimulationsfrequenz von 20 Hz
- einer Intensität von 80% der motorischen Schwelle (MT aus dem Englischen für motor threshold)
- einer Seriedauer von 2 Sekunden (ohne Interstimulusintervall, d.h. durchgehend)
- 20 Serien pro Tag über 10 Tage hinweg.

### 3.1.9.3 Normierung anhand der motorischen Schwelle

Viele Faktoren bestimmen die tatsächliche Stimulationsstärke und folglich die Reizwirkung eines Magnetstimulators. Zu nennen sind die gespeicherte Energie, die Parameter des Schwingkreises, aus denen sich die Stimulationsfrequenz ergibt, die Pulsform und schließlich die Geometrie der Spule. Bisher gibt es keine Modelle, die alle Faktoren berücksichtigen und in der Lage sind, die physiologische Antwort auf eine Magnetstimulation realistisch vorauszusagen. Daher ist eine pragmatische Möglichkeit zum Vergleich verschiedener Stimulatoren die vergleichende Messung eines physiologischen Parameters.

Hierzu wird die patienten- und probandenindividuelle motorische Schwelle verwendet. Diese individuelle Reizschwelle wird in der Praxis durch eine TMS des motorischen Kortex ermittelt. Der motorische Kortex ist die einzige Region, an der ein direkter messbarer physiologischer Effekt in Form des Muskel-Summenaktionspotentials nach Reizung auftritt. Die motorische Schwelle (MT: Motor Threshold) wird als jene minimale Reizstärke definiert, die ausreicht, um im entspannten Muskel in zumindest der Hälfte der Fälle (bei gewöhnlich 8-10 Durchläufen) ein kleines Muskelaktionspotential ( $MEP > 50 \mu V$ ) zu erzeugen. Diese im entspannten Muskel gewonnene Schwelle wird aus diesem Grunde als motorische Ruheschwelle (RMT: Resting Motor Threshold) bezeichnet. Die aktive motorische Schwelle (AMT: Active Motor Threshold) wird in gleicher Weise im vorgespannten Muskel bestimmt und liegt üblicherweise um 5-20 % unter der RMT. Nach Bestimmung der individuellen MT wird dieser „Output“-Wert (Stimulations-Intensität in % Werten) als 100%MT definiert. Je nach Therapieform werden dann unterschwellige  $<100\%MT$  oder überschwellige  $>100\%MT$  Protokolle verwendet.

### 3.1.9.4 Repetiertrate versus Intensität

Das Hauptmerkmal repetitiver Stimulatoren ist die maximal mögliche Stimulationsfrequenz. Üblich sind 5 Hz, 30 Hz und 100 Hz (Kapitel 1.5 Stand der Technik). Keines der kommerziell erhältlichen repetitiven Stimulatoren erreicht diese hohen Stimulationsfrequenzen, ohne die entsprechende Pulsintensität also die Ladespannung des Kondensators zu drosseln (Abb. 3-11). So können beispielsweise die Geräte des Marktführers Magstim schon bei Stimulationsfrequenzen ab 18 Hz (30 Hz Gerät) bzw. 30 Hz (100 Hz Gerät) die Pulse nur noch mit einer maximalen Intensität von 80% abgeben. Besonders bei der therapeutischen Anwendung ist es bedeutend, die volle Intensitätspanne von 0 bis 100% zur Verfügung zu haben, da besonders Zielgebiete in der Peripherie wie die Beinmuskeln hohe Intensitäten für eine Kontraktion benötigen. Der Forschungsstimulator P-Stim 160 ist ein 30 Hz Stimulator, allerdings erreicht er alle Stimulationsfrequenzen immer mit 100% Pulsintensität.

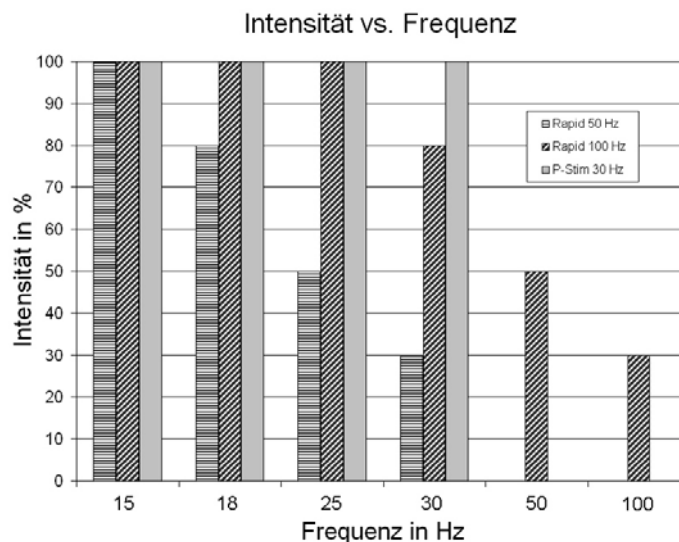


Abb. 3-11: Drosselung der Geräte

### 3.1.9.5 Pulsdauer versus Pulsfrequenz

Als Pulsdauer wird die Gesamtlänge des Pulses definiert. So ist beispielsweise die Vollwelle des Forschungsstimulators P-Stim 160 mit  $160\mu\text{s}$ , die Halbwelle entsprechend mit  $80\mu\text{s}$  definiert. Die üblichen Pulsdauern der kommerziell erhältlichen Stimulatoren bewegen sich zwischen  $100\mu\text{s}$  und  $300\mu\text{s}$ . Die Frequenz eines einzelnen Pulses liegt also im kHz-Bereich, nicht zu verwechseln mit der in der Fachliteratur verwendeten Stimulationsfrequenz. Diese rTMS Frequenz, also wie häufig ein kHz Puls in einer Sekunde gefeuert werden kann, liegt gerätebedingt zwischen maximal 30Hz und 100Hz.

Die heutigen Stimulatoren benutzen Schwingkreisfrequenzen von 3000 bis 5000 Hz. Diese Stimulationsfrequenz wird nach oben jedoch durch die Anforderungen an die Bauteile wie Kondensator oder Thyristor begrenzt. Aus energetischer Sicht wären jedoch deutlich

kürzere Pulsdauern bzw. höhere Pulsfrequenzen optimal. Davey et al berechneten, dass eine von energetischer Sicht her optimale Stimulation erst mit Schwingkreisen mit 10 kHz erreicht wird [Davey 2000]. Ein experimenteller Beweis für diese theoretische Betrachtung steht jedoch noch aus.

## 3.2 Numerische Methoden

Durch die rasanten Fortschritte bei der Computerleistung hat sich die Numerische Feldrechnung (und hier insbesondere die Methode der Finiten Elemente) zu einem kaum wegzu-denkenden Arbeitsinstrument im Bereich der Spulenentwicklung entwickelt. Eine wesentliche Voraussetzung zur Abschätzung von Wirkungen elektrischer und magnetischer Felder ist eben die Kenntnis über die räumliche Verteilung wirksamer Größen wie Feldstärken oder Stromdichten. Leistungsfähige Softwarepakete liefern eine hervorragende Plattform, um die komplexen dreidimensionalen elektromagnetischen Verhältnisse der Stimulationsspulen realistisch zu berechnen. Anhand dieser dreidimensionalen Simulationen können vorab entscheidende Aussagen über verschiedene Szenarien getroffen werden und somit auch Stimulationsspulen für individuelle Anwendungen (z.B. für die Stimulation eines großen Oberschenkelmuskels oder die Reizung eines funktionellen Areals der Hirnrinde) dimensioniert und optimiert werden.

Die numerische Feldrechnung basiert auf dem Gleichungssystem von Maxwell. Diverse Berechnungsverfahren bestimmen Hilfsgrößen wie das Vektorpotential (3 Komponenten) und das Skalarpotential (1 Komponente) an diskreten Stellen im Raum. Ihre Einführung reduziert die Zahl der Freiheitsgrade, wodurch Rechenzeit und Speicherplatz eingespart werden können. Aus den Hilfsgrößen werden nach der Lösung des Gleichungssystems die eigentlichen Feldgrößen abgeleitet. Je nach Art der geometrischen Zerlegung des Gesamtmodells werden die verschiedenen Methoden (Finite-Elemente-Methode, Finite-Differenzen-Methode und Finite-Integral-Methode) unterschieden.

Das Magnetfeld der TMS wird praktisch nicht durch das menschliche Gewebe beeinflusst. Vielmehr beeinflusst das induzierte elektrische Feld den Ionenfluss im Gewebe. Das elektrische Feld ist zwar proportional zur Änderung des magnetischen Feldes, verändert sich jedoch aufgrund der sehr komplizierten Leitfähigkeitsverteilung im Kopf bzw. im Körper. Die Modellierung der Stimulationsspule und weitaus wichtiger des menschlichen Kopfes hat eine bedeutende Rolle für die Qualität der Simulationsergebnisse.

Die Entwicklung von Modellen zur Feldberechnung, die auf der einen Seite die Realität sinnvoll beschreiben und auf der anderen Seite von ihrer benötigten Rechenzeit beschränkt und einfach handhabbar sind, ist unter anderem Bestandteil dieser Arbeit. In der Fachliteratur werden oft irreführende Feldprofile der Stimulationsspule dargestellt. Dabei handelt es sich lediglich um zweidimensionale Berechnungen von Stimulationsspulen in Luft, die aufgrund ihrer Darstellung (Histogramm) oft als dreidimensionale Ergebnisse gedeutet werden. So sprechen viele Anwender von einer „Stimulationsspitze“ der Doppelspule und vernachlässigen somit völlig die nicht unbedeutenden Nebenmaxima, die bei fehlerhafter Positionierung zu massiven Fehlern führen können.

### 3.2.1 Maxwellsche Gleichungen

Die vier maxwellschen Gleichungen, nach dem Erfinder James Clerk Maxwell benannt, sind Grundlage der Elektrodynamik und der theoretischen Elektrotechnik. Sie beschreiben die Erzeugung von elektrischen und magnetischen Feldern durch Ladungen und Ströme sowie die Wechselwirkung zwischen zeitabhängigen Feldern. Als Grundlage der numerischen Berechnungsverfahren werden die Feldvektoren  $E$  (elektrische Feldstärke),  $D$  (elektrische Flussdichte),  $B$  (magnetische Flussdichte) und  $j$  (elektrische Stromdichte) sowie die skalare Größe  $\rho$  (elektrische Raumladungsdichte) in Zusammenhang gesetzt. Zusammen mit den Materialgleichungen steht ein System zur Verfügung, das mit Ausnahme quantenmechanischer Vorgänge alle elektromagnetischen Phänomene beschreiben kann.

Die folgende Tabelle 3-4 soll eine Übersicht der nachstehend verwendeten Symbole geben.

**Tabelle 3-4: Übersicht der verwendeten Symbole**

Bedeutung	Symbol	SI-Einheit
Ladungsdichte (Ladung pro Volumen)	$\rho$	C/m <sup>3</sup>
Stromdichte (Verhältnis Stromstärke zur Fläche)	$j$	A/m <sup>2</sup>
Leitfähigkeit	$\sigma$	S/m
„Magnetfeld“ oder auch Magnetische Flussdichte	$B$	Tesla
Magnetische Feldstärke	$H$	A/m
Permeabilität	$\mu$	Vs/Am
Elektrische Flussdichte oder auch Dielektrische Verschiebung	$D$	C/m <sup>2</sup>
Elektrisches Feld oder auch Elektrische Feldstärke	$E$	V/m
Permittivität	$\epsilon$	C/Vm

Umgangssprachlich spricht man von einem elektrischen Feld, kurz  $E$ -Feld und einem magnetischen Feld oder einfach nur Magnetfeld, kurz  $B$ -Feld. Tatsächlich handelt es sich bei einem  $E$ -Feld um die elektrische Feldstärke  $E$  und bei einem  $B$ -Feld um die magnetische Flussdichte  $B$ . Bei Anwesenheit eines Mediums sind die elektrische Flussdichte  $D$  und die magnetische Feldstärke  $H$  Hilfsgrößen, die die Berechnung der Felder vereinfachen, da der Beitrag des Mediums nicht von vornherein bekannt sein muss.

### 3.2.1.1 Ampèresche Gesetz (Durchflutungsgesetz)

#### Differentielle Form

Die Wirbel des Magnetfeldes  $\vec{H}$  hängen von der elektrischen Stromdichte  $\vec{j}$  und von der Verschiebungsstromdichte  $\frac{\partial \vec{D}}{\partial t}$  ab.

$$\text{rot} \vec{H} - \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \vec{j} \quad \text{oder} \quad \vec{\nabla} \times \vec{H} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \vec{j} \quad \text{Formel 3-11}$$

Im materiefreien Raum:

$$\text{rot} \vec{H} - \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = 0 \quad \text{Formel 3-12}$$

#### Integralform

Die magnetische Zirkulation über dem Rand einer Fläche ist gleich der Summe aus dem Verschiebungsfluss und der zeitlichen Änderung des elektrischen Flusses durch die Fläche.

$$\oint_{\partial A} \vec{H} \cdot d\vec{s} = \int_A \vec{j} \cdot d\vec{A} + \frac{d}{dt} \int_A \vec{D} \cdot d\vec{A} \quad \text{Formel 3-13}$$

Die Stromdichte  $\vec{j}$  gibt an, wie viel Strom pro Fläche in welche Richtung fließt. Dabei sind Beiträge nicht berücksichtigt, die durch Magnetismus in einem evtl. vorhandenen Medium induziert werden.

### 3.2.1.2 Gaußsche Gesetz

Das Gaußsche Gesetz stellt einen Zusammenhang her zwischen der Divergenz eines Vektorfeldes und dem durch das Feld vorgegebenen Fluss  $D$  bzw.  $B$  durch eine geschlossene Oberfläche  $\partial V$ . Ist die Divergenz gleich Null, so bezeichnet man das Feld als quellenfrei. Eine Divergenz größer Null besagt, dass das Vektorfeld Quellen hat, eine Divergenz kleiner Null weist auf Senken hin.

Differentielle Form

Das elektrische  $\vec{D}$ -Feld ist ein Quellenfeld:

$$\operatorname{div} \vec{D} = \rho \quad \text{oder} \quad \vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho \quad \text{Formel 3-14}$$

Das Symbol  $\rho$  steht für die Ladungsdichte ohne Berücksichtigung von Beiträgen, die durch eine elektrische Polarisierung eines evtl. vorhandenen Mediums entstehen.

Das magnetische  $\vec{B}$ -Feld ist quellenfrei:

$$\operatorname{div} \vec{B} = 0 \quad \text{oder} \quad \vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad \text{Formel 3-15}$$

Integralform

Die elektrische Flussdichte  $D$  durch die Oberfläche  $\partial V$  eines Volumens  $V$  ist gleich der elektrischen Ladung in seinem Inneren.

$$\oint_{\partial V} \vec{D} \cdot d\vec{A} = \int_V \rho dV \quad \text{Formel 3-16}$$

Die magnetische Flussdichte  $B$  durch die Oberfläche  $\partial V$  eines Volumens  $V$  ist gleich der magnetischen Ladung in seinem Inneren, nämlich Null, da es quellenfrei ist.

$$\oint_{\partial V} \vec{B} \cdot d\vec{A} = 0 \quad \text{Formel 3-17}$$

### 3.2.1.3 Induktionsgesetz von Faraday

Ein zeitlich veränderliches magnetisches Feld erzeugt ein elektrisches Feld.

Differentielle Form

Jede Änderung des  $B$ -Feldes führt zu einem elektrischen Gegenfeld. Die Wirbel des elektrischen Feldes ( $\operatorname{rot} \vec{E}$ ) sind von der zeitlichen Änderung der magnetischen Flussdichte, auch Induktion genannt, abhängig.

$$\operatorname{rot} \vec{E} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = 0 \quad \text{oder} \quad \vec{\nabla} \times \vec{E} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = 0 \quad \text{bzw.} \quad \vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{Formel 3-18}$$

Integralform

Die (elektrische) Zirkulation über dem Rand  $\partial A$  einer Fläche  $A$  ist gleich der negativen zeitlichen Änderung des magnetischen Flusses  $\Phi$  durch die Fläche.

$$\oint_{\partial A} \vec{E} \cdot d\vec{s} = -\frac{d}{dt} \int_A \vec{B} \cdot d\vec{A} \quad \text{Formel 3-19}$$

### 3.2.1.4 Materialgleichungen

Die Beziehungen zwischen der elektrischen Flussdichte  $D$  und der elektrischen Feldstärke  $E$ , der magnetischen Feldstärke  $H$  und der magnetischen Flussdichte  $B$ , sowie der Stromdichte  $j$  und der elektrischen Feldstärke  $E$  werden durch die Materialgleichungen der Elektrodynamik beschrieben. Sie beschreiben die Auswirkungen äußerer elektromagnetischer Felder auf Materie.

Die Materialeigenschaften werden durch die Permeabilität  $\mu$ , die Dielektrizitätszahl  $\epsilon$ , und anhand der elektrischen Leitfähigkeit  $\sigma$  beschrieben. Im einfachsten Falle, also bei isotropen, homogenen und linearen Materialeigenschaften handelt es sich um skalare Werte. Bei ortsabhängigen, richtungsabhängigen und feldabhängigen Eigenschaften arbeitet man mit Tensoren.

Ein elektrisches Feld  $E$  bewirkt auf Ladungen einer Materie eine elektrische Kraft, welche die jeweils entgegen gesetzten Ladungen gegeneinander verschiebt. Das Material wird dadurch polarisiert. Die Materialabhängigkeit der Polarisation  $P$  wird durch die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  beschrieben.

$$\vec{D} = \epsilon_0 \vec{E} + \vec{P} \quad \text{Formel 3-20}$$

Die oben beschriebene elektrische Kraft bewirkt in elektrischen Leitern einen Fluss der freien Ladungsträger, den elektrischen Strom  $I$  an. Die Stromdichte  $j$  wird durch den Leitwert  $\sigma$  des Materials bestimmt.

$$\vec{j} = \sigma \cdot \vec{E} \quad \text{Formel 3-21}$$

Materie kann ebenfalls magnetisiert werden, vorausgesetzt die Materie besteht aus magnetischen Momenten, vergleichbar atomar kleiner Magneten. Diese magnetischen Momente können durch eine äußere magnetische Flussdichte  $B$  Induktion ausgerichtet werden, wodurch das Material magnetisiert wird. Die Permeabilität  $\mu$  beschreibt die Materialabhängigkeit der Magnetisierung  $M$ .

$$\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \quad \text{Formel 3-22}$$

Vereinfacht werden können diese Gleichungen, wenn es sich um homogene und isotrope Materialien handelt:

$$\vec{D} = \epsilon \cdot \vec{E} \quad \text{mit } \epsilon = \epsilon_r \cdot \epsilon_0, \quad \text{mit } \epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12} \frac{C}{V \cdot m} \quad \text{Formel 3-23}$$

$$\vec{j} = \sigma \cdot \vec{E} \quad \text{Formel 3-24}$$

$$\vec{B} = \mu \cdot \vec{H} \text{ mit } \mu = \mu_r \cdot \mu_0, \text{ mit } \mu_0 = 4 \cdot \pi \cdot 10^{-7} \frac{V \cdot s}{A \cdot m}$$

Formel 3-25

### 3.2.2 Finite Berechnungsmethoden

Im Laufe der Dissertation (2002 bis 2006) wurden verschiedene Feldrechenprogramme verwendet. Zu nennen sind das FEM-basierte (Finite-Elemente-Methode) Programm OPERA, das FIA-basierte (Finite-Integral-Algorithmus) Programm MAFIA und dessen nachfolgende Neuentwicklungen EM Studio und CST Studio.

#### 3.2.2.1 Finite-Elemente-Methode

Die Finite-Elemente-Methode (FEM) ist ein numerisches Verfahren zur näherungsweise Lösung elektromagnetischer Feldprobleme, insbesondere der oben beschriebenen Maxwell Gleichungen. Ursprünglich wurde die Finite-Elemente-Methode zur Lösung von Festkörper-Problemen in den 1950er Jahren entwickelt. Vorläufer reichen aber noch viel weiter zurück. Im weiteren Verlauf der Forschung wurde die Finite-Elemente-Methode immer weiter verallgemeinert und kann nunmehr in vielen physikalischen Problemstellungen der Strukturmechanik, Fluidmechanik, Akustik, Thermodynamik, Piezoelektrizität und der elektromagnetischen Felder eingesetzt werden.

Das Berechnungsgebiet der FE-Methode lässt sich in eine große Zahl kleiner, aber endlich vieler Elemente, den so genannten finiten Elementen, unterteilen (Abb. 3-12). Bei gewissen Aufgabenstellungen ist die Aufteilung in Elemente durch das Problem bereits weitgehend vorgegeben. So werden beispielsweise bei zweidimensionalen Problemen die Modelle in Dreiecke, Parallelogramme und Vierecke aufgeteilt, bei dreidimensionalen Problemen erfolgt die Diskretisierung in Tetraeder oder Quader.

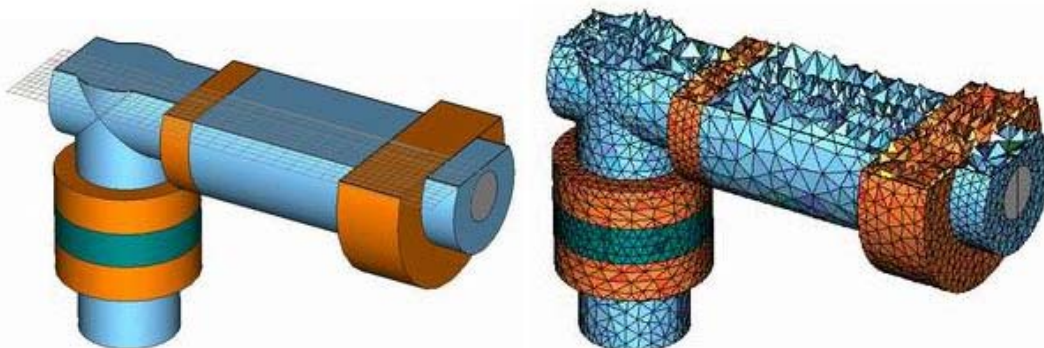


Abb. 3-12: Beispiel eines FEM-Modells, links Modellgeometrie, rechts Finite-Elemente



Den finiten Elementen werden Materialeigenschaften sowie Grenzflächeneigenschaften zugeordnet. Je nach Problemart können nach der computergestützten Lösungssuche alle Feldgrößen und deren abgeleiteten Größen, beispielsweise Potentiale, Flussdichten, Ströme und Kräfte dargestellt werden. Die Lösungsverfahren unterscheiden statische und transiente, niedrigfrequente und hochfrequente und lineare und nichtlineare Phänomene.

Aus diesen Elementen werden Ansatzfunktionen definiert, aus denen sich über die partielle Differentialgleichung und den Randbedingungen ein großes Gleichungssystem ergibt. Mit der Forderung, dass die gesamte Struktur ein Minimum an potentieller Energie einnimmt, ergibt sich ein algebraisches Gleichungssystem für unbekannte Hilfsgrößen wie das Skalar- bzw. Vektorpotential. Aus dem gelösten Gleichungssystem werden danach die elektrischen und magnetischen Felder abgeleitet.

### 3.2.2.2 Finite-Integral-Methode

Die Finite-Integral-Methode ist auf alle elektromagnetische Probleme im Zeit- und Frequenzbereich anwendbar, sowohl in der Elektrostatik, als auch in der Elektrodynamik. Mittels der Integralapproximation werden die Materialgleichungen in diskretisierter Form gelöst. Die Maxwell'schen Gleichungen werden somit in ihrer Integralform näherungsfrei gelöst. Die Stetigkeitsbedingungen werden von vornherein erfüllt und die analytischen Eigenschaften der Vektoroperationen bleiben erhalten. Das Softwarepaket MAFIA (Solution of **Max**well's Equations by the **Finite** **I**ntegration **A**lgorithm) wurde im Rahmen der Promotion von dem deutschen Physiker Thomas Weiland entwickelt und wird heute durch die Firma CST in Darmstadt angeboten. Prof. Weiland ist seit 1989 Leiter des Lehrstuhls für die Theorie elektromagnetischer Felder an der TH Darmstadt.

### 3.2.3 Aufbau eines Feldrechenprogramms

Kommerzielle Feldrechenprogramme unterscheiden sich in der Vielfalt der Module, beispielsweise für lineare oder nichtlineare Probleme, thermodynamische Probleme, bewegte Teilchen etc., der Schnittstellen-Möglichkeiten (Import bzw. Export in CAD Systemen) und nicht zuletzt im Frequenzbereich der elektromagnetischen Fragestellung.

Im Bereich der Magnetstimulation handelt es sich um transiente Aufgabenstellungen im kHz Bereich. Diese Frequenz wird durch die Komponenten des Stimulator-Schwingkreises bestimmt, nämlich der Kapazität des Kondensators und der Spuleninduktivität.

Nahezu alle numerischen Feldrechenprogramme sind folgendermaßen aufgebaut: im so genannten Preprozessor wird vom Anwender die Modellgeometrie eingegeben und automatisch, oder vom Anwender selbst, in die finiten Elemente unterteilt. Im Solver, dem Herz eines jeden Feldrechenprogrammes, werden die eigentlichen Parameter (Frequenz, Erregergrößen, Zeitverlauf, Lösungsverfahren) der Simulation eingegeben. Letztendlich dient der Postprozessor nach erfolgreicher Berechnung (dies kann je nach Problemstellung Minuten bis mehrere Tage dauern) zur individuellen Auswertung der Lösungswerte.

### 3.2.3.1 Preprozessor

Generelle Aufgabe des Preprozessors ist es, die Eingabe der Daten der physikalischen Problemstellung in eine für den Rechner, beziehungsweise für das Solverprogramm geeignete Form zu bringen. Hierzu gehören folgende Aspekte:

#### ***Erstellen der Modellgeometrie***

- Konfiguration der Arbeitsfläche
- Definition der Geometrie mit geeigneten Koordinatensystemen
- Ggf. Import komplizierter Geometrien aus 3D-CAD Programmen, beispielsweise segmentierter MR Daten des menschlichen Gehirns

#### ***Zuweisung von Materialeigenschaften***

- Zuweisung von Materialeigenschaften und Randbedingungen
- Leitfähigkeit (legt fest, ob Wirbelstromrückwirkungen im Berechnungsansatz zu berücksichtigen sind)
- isotrope oder anisotrope Leitfähigkeit (reelle Zahl oder Tensor)
- konstante oder sättigungsabhängige Permeabilität (legt fest, ob iteratives Verfahren die Permeabilität nachführen muss)
- isotrope oder anisotrope Permeabilität (reelle Zahl oder Tensor)
- Hystereseeigenschaften der Permeabilität (Berücksichtigung als Phasenverschiebung zwischen B und H-Feld oder mittels spezieller Verfahren)
- Permanentmagnete (als besondere Form einer Erregung zu berücksichtigen)

#### ***Diskretisierung / Vernetzung***

- Wahl der Elementtypen (Quader, Tetraeder bzw. Dreiecke und Flächen bei ebenen Problemen)
- Automatische Vernetzung der Simulationsstruktur oder eigenhändig unter Berücksichtigung der physikalische Modellgeometrie (besonders feine Vernetzung an kritischen Stellen)

Die räumliche Anordnung der Aufgabenstellung bestimmt die notwendige Diskretisierung und Art des Problems, also ob es sich um ein zweidimensionales oder dreidimensionales Problem handelt. Bei räumlichen Problemen ist unbedingt zu prüfen, ob Symmetrieeigenschaften es ermöglichen, die Aufgabenstellung auf ein ebenes Problem zu reduzieren. Natürlich handelt man sich einen Fehler durch die an diskreten Stellen stattfindende Berechnung der Felder ein. Dieser so genannte Diskretisierungsfehler tritt bei allen numerischen Methoden auf und kann bei der FI-Methode genau kontrolliert werden. Mit zunehmender Diskretisierungsdichte (also Anzahl von Gitterzellen) konvergiert die Methode immer gegen den richtigen Wert, vorausgesetzt der Benutzer definiert das Modell fehlerfrei.

### ***Definieren von Randbedingungen***

Die gängigsten Programme bieten fünf Randbedingungen für Oberflächen an: „Magnetisch, Elektrisch, Tangential, Normal, und Offen“.

- Die Einstellung “Normal” bewertet die Tangential-Komponenten von elektrischen, magnetischen und Potentialfeldern an den Grenzflächen zu Null. Diese Einstellung steht in den Elektrostatisch, Magnetostatisch und Thermischen Solvern zur Verfügung.
- Die Einstellung “Tangential” bewertet die Normal-Komponenten von elektrischen, magnetischen und Potentialfeldern an den Grenzflächen zu Null. Diese Einstellung steht in den Elektrostatisch, Magnetostatisch und Thermischen Solvern zur Verfügung.
- Die Einstellung „Offen“ einer Grenzfläche verhält sich wie ein freier Raum. Diese Einstellung ist in den Elektrostatisch, Magnetostatisch und Thermischen Solvern verfügbar.
- Mit der Einstellung “Electric” verhält sich die Grenzfläche wie ein perfekter elektrischer Leiter. Somit sind alle tangential Komponenten der elektrischen Felder und alle normal Komponenten der magnetischen Flussdichte zu Null gesetzt.
- Mit der Einstellung “Magnetic” verhält sich die Grenzfläche wie ein perfekter magnetischer Leiter. Somit sind alle normal Komponenten der elektrischen Felder und alle tangential Komponenten der magnetischen Flussdichte zu Null gesetzt.

Generell sind die physikalischen Randbedingungen (Elektrisch, Magnetisch, Offen) den Feldspezifischen Randbedingungen vorzuziehen. Die dem Anwender suggerierten Vorlagen, auch templates genannt, sind für die gängigsten Problemstellungen (niederfrequente, stationäre, statische Probleme, etc.) zu empfehlen.

### ***Quellen und Anregungen***

- Elektrostatisch: Potentiale, Ladungen
- Magnetostatisch: Spulen, Permanentmagneten, Strompfade, Externe Felder
- Stationäre Ströme: Potentiale, Strompfade
- Niederfrequente Anregungen: Strompfade, Spulen

### 3.2.3.2 Solver

Das Lösungsmodul ist das Herz jedes Feldrechenprogrammes. Es führt die Eingabedaten des Preprozessors in ein mathematisches Gleichungssystem über und löst dieses.

### ***Frequenzbereich der Erregergrößen***

Die Frequenz der Erregergröße bestimmt, ob Raumladungs- und Verschiebungsstromeffekte zu berücksichtigen sind. Das Verhältnis von geometrischer Ausdehnung des zu untersuchenden Objektes zur Wellenlänge der Erregergrößen bestimmt die Zulässigkeit der Vernachlässigung oben genannter Effekte.

### ***Zeitlicher Verlauf der Erregergrößen***

- statische Felder (Gleichfelder), als reelle Größen darstellbar
- stationäre Felder (sinusförmiger Verlauf konstanter Frequenz), komplexe Darstellung erforderlich
- transiente Felder (beliebiger Zeitverlauf - Impuls, Sprung, Rampe), als reelle Größen für jeden einzelnen Zeitpunkt der Betrachtung darstellbar

### ***Berechnungsmethoden***

- Finite Elemente
- Finite Differenzen
- Randwertmethode
- Integralgleichungsverfahren

### ***Lösungsverfahren***

#### direkte Verfahren bei besetzten Matrizen

- Gauss-Elimination
- Cholesky-Algorithmus

#### iterative Verfahren bei diagonal-dominante Matrizen

- Jacobi Methode

- Gauss-Seidel Methode
- Methode der konjugierten Gradienten
- Sukzessive Überrelaxationsmethode (SOR)
- Newton-Raphson Methode

Je nach Art der zu lösenden Matrizen werden direkte oder iterative Lösungsverfahren eingesetzt. Handelt es sich um nahezu besetzte Matrizen, wie beim Integralgleichungsverfahren üblich, so wird beim direkten Verfahren das Gleichungssystem dreieckszerlegt und mit Hilfe der Gauss-Elimination oder der Cholesky-Zerlegung gelöst.

Handelt es sich beim Gleichungssystem mit dünn besetzten oder diagonal-dominanten Matrizen, wie sie typisch für die FE- bzw. FI-Methode sind, werden iterative Verfahren bevorzugt. Beim iterativen Verfahren wird mit Hilfe der vorausgegangenen Lösung und einfachen Algorithmen eine neue Näherung berechnet und wieder eingesetzt, bis eine vom Anwender definierte Genauigkeitsschranke unterschritten wird. Die gängigste Methode ist das Jacobi-Verfahren, gefolgt von der Gauss-Seidel Methode, der Methode der konjugierten Gradienten, der sukzessiven Überrelaxationsmethode sowie der Newton-Raphson Methode.

### ***Fehlerabschätzung***

Fehlerabschätzung für adaptive Netzverfeinerung grundlegend

- Diskretisierungsfehler
- numerische Rundungsfehler
- Fehler aus Vereinfachungen bei der Modellierung des Problems

### 3.2.3.3 Postprozessor

Um die berechneten Daten für den Benutzer in möglichst sinnvoller Weise darzustellen, liefert der Postprozessor diverse Grafiken und Tabellen mit den jeweils interessierenden Größen. Insbesondere die Fähigkeit, sekundäre Größen aus den berechneten Feldgrößen zu ermitteln, beispielsweise das Gradientenfeld des elektrischen Feldes, ist hierbei bedeutend.

Nach Berechnung der Aufgabenstellung durch einen geeigneten Solver stehen im Postprozessor zunächst verschiedene Potentialformulierungen zur Verfügung:

- magnetisches Skalarpotential
- magnetisches Vektorpotential
- elektrisches Skalarpotential
- elektrisches Vektorpotential

Je nach Problemstellung und je nach Materialverteilung ergeben sich verschiedene Potentialformulierungen.

Das Vektorpotential  $\vec{A}$  wird als mathematisches Hilfsmittel eingeführt, um den Umgang mit der magnetischen Flussdichte zu vereinfachen. Es gilt die Beziehung:

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad \text{Formel 3-26}$$

$$\vec{E} = -\nabla \varphi - \dot{\vec{A}}$$

Das Skalarpotential  $\varphi$  wird zusätzlich eingeführt, um das elektrische Feld  $\vec{E}$  zu berechnen: Diese beiden Ansätze zusammen mit der Lorenz-Eichung werden benutzt, um die Maxwellgleichungen zu entkoppeln. In der Magnetostatik wird für gewöhnlich die Coulomb-Eichung benutzt, die den statischen Grenzfall der Lorenz-Eichung darstellt.

Der Anwender hat ferner die Möglichkeit die Felddaten zu exportieren und weiter zu bearbeiten, beispielsweise um Gradientenberechnungen durchzuführen.

### 3.2.4 Beispiele der Spulensimulation

#### 3.2.4.1 Magnetische Vektorfeld der Doppelspule

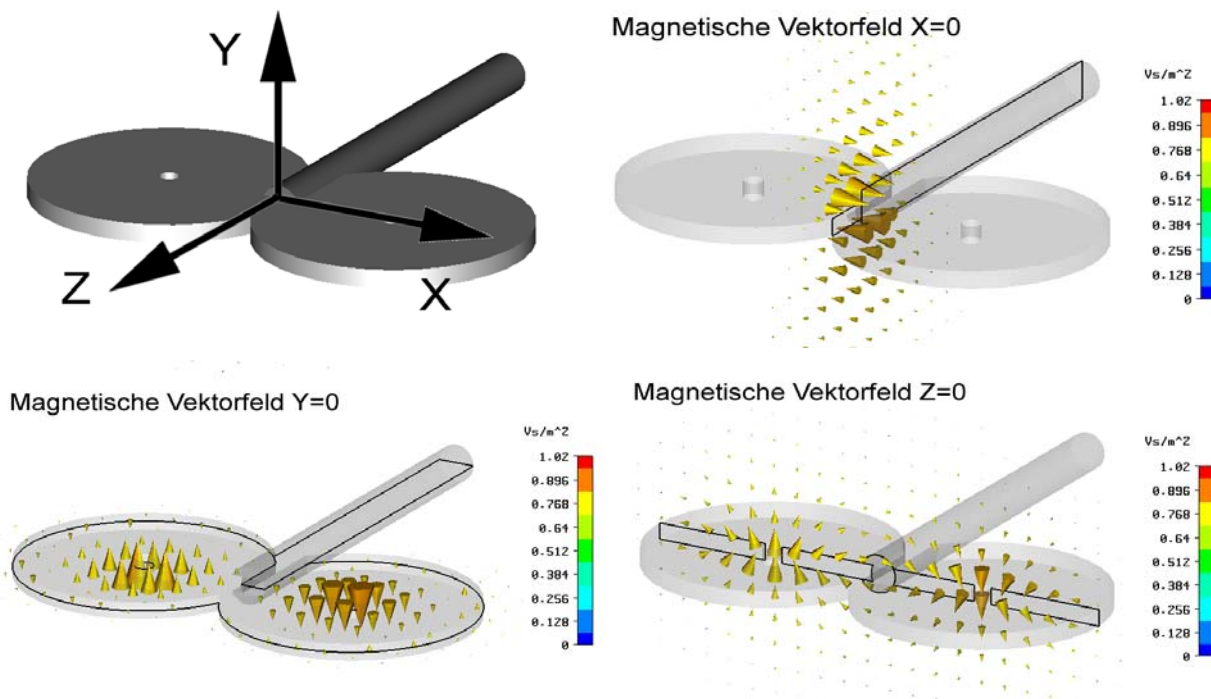


Abb. 3-13: Das magnetische Vektorfeld der Doppelspule in Tesla (bzw. Vs/m<sup>2</sup>)

Nach erfolgreicher Berechnung der Spulengeometrie lassen sich die dreidimensionalen Vektorfelder (elektrisches und magnetisches Feld) in den verschiedensten Darstellungen anzeigen. Um sich besonders den Verlauf der Vektorfelder vorzustellen, ist es hilfreich, zweidimensionale Schnittebenen zu definieren und innerhalb dieser Ebene die Größe (Betrag) und Richtung des Vektorfeldes darzustellen. Abbildung 3-13 zeigt beispielhaft das magnetische Vektorfeld der Doppelspule. Aufgrund der gegenläufig durchflossenen Spulenflügel verläuft das Magnetfeld ringförmig von einer Flügelmitte zu anderen hin.

### 3.2.4.2 Elektrisches Vektorfeld der Doppelspule

Die Auswertung des elektrischen Vektorfeldes zeigt deutlich, dass die im Gewebe induzierten Feldverläufe genau entgegengesetzt zu den Spulenströmen verlaufen. Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass jegliche Feldkomponente des elektrischen Feldes stets parallel zur Spulenoberfläche verläuft (Abb. 3-14).

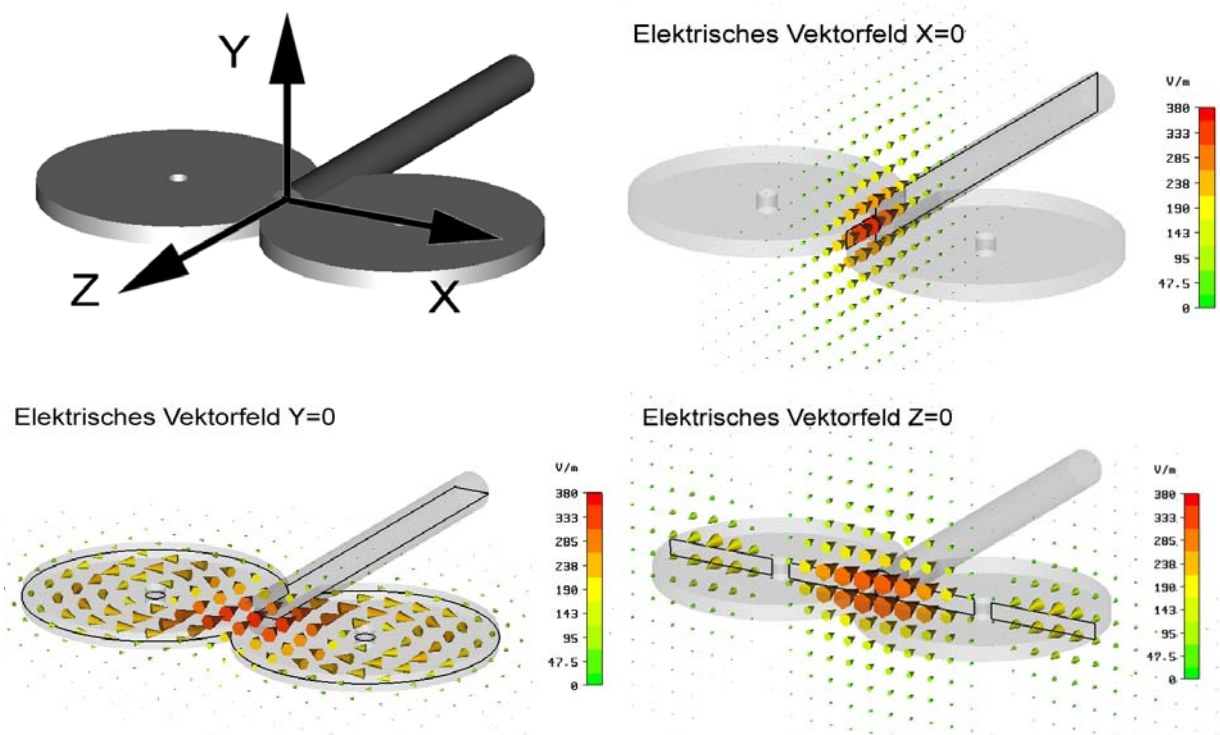


Abb. 3-14: Das elektrische Vektorfeld der Doppelspule in V/m

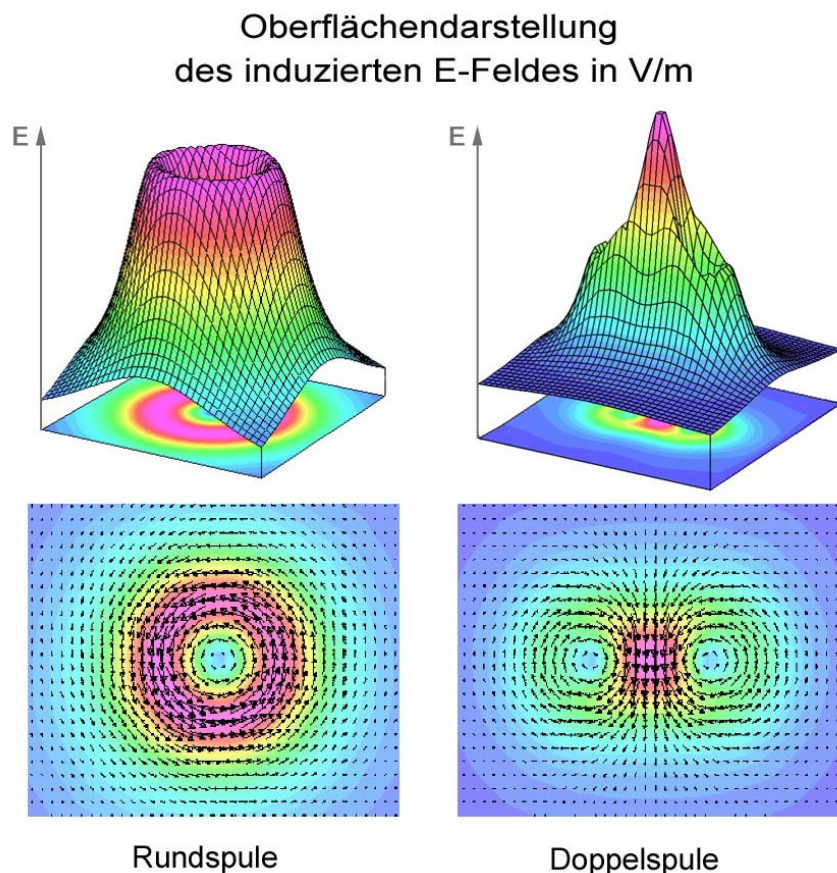
### 3.2.4.3 Fokalität der Spulen: E-Feld Profile

Die dreidimensionalen elektrischen und magnetischen Felder der Stimulationsspule sollen nun im Zielgewebe ein möglichst eingegrenztes Gebiet stimulieren. Diese Eigenschaft wird im Allgemeinen als Fokalität der Spulen bezeichnet. Diese Eigenschaft ist besonders bei der Stimulation von Gehirnarealen bedeutend, da hier auf engstem Gebiet zahlreiche Funktionen untergebracht sind. Anhand der numerischen Feldrechnung können die strom-

führenden Leiter der Spule geschickt platziert werden, um die Fokalität noch zu erhöhen, also den Stimulationsort noch eng umfasster zu gestalten.

Um den Anwendern ein Gefühl für die Fokalität einer Stimulationsspule zu geben werden so genannte Feldprofile simuliert. Hierbei handelt es sich um eine zweidimensionale Berechnung der induzierten elektrischen Feldstärke parallel zur Spulenebene.

Besonders bei der Rundspule wird somit die wenig fokale Eigenschaft deutlich: Berechnet man die induzierte elektrische Feldstärke in einer Fläche mit bestimmtem Abstand zur Rundspule, beispielsweise in einem Zentimeter Abstand (Abb. 3-15 links), so liegt das Maximum nicht genau in der Mitte der Spule, sondern in einem Kreis über den Spulenumwindungen. Durch den Intensitätsabfall nach innen und außen ergibt sich ein trogförmiger Feldstärkeverlauf. Der im Gewebe induzierte Strom hat genau die entgegengesetzte Richtung zum in der Spule fließenden Strom. Diese wenig fokale Eigenschaft wird zur Stimulation der motorischen Hirnrinde genutzt. Positioniert man die Rundspule direkt auf dem Vertex, so werden motorische Areale beider Hemisphären depolarisiert, und man kann motorische Leitungszeiten zu beiden Armen bestimmen.



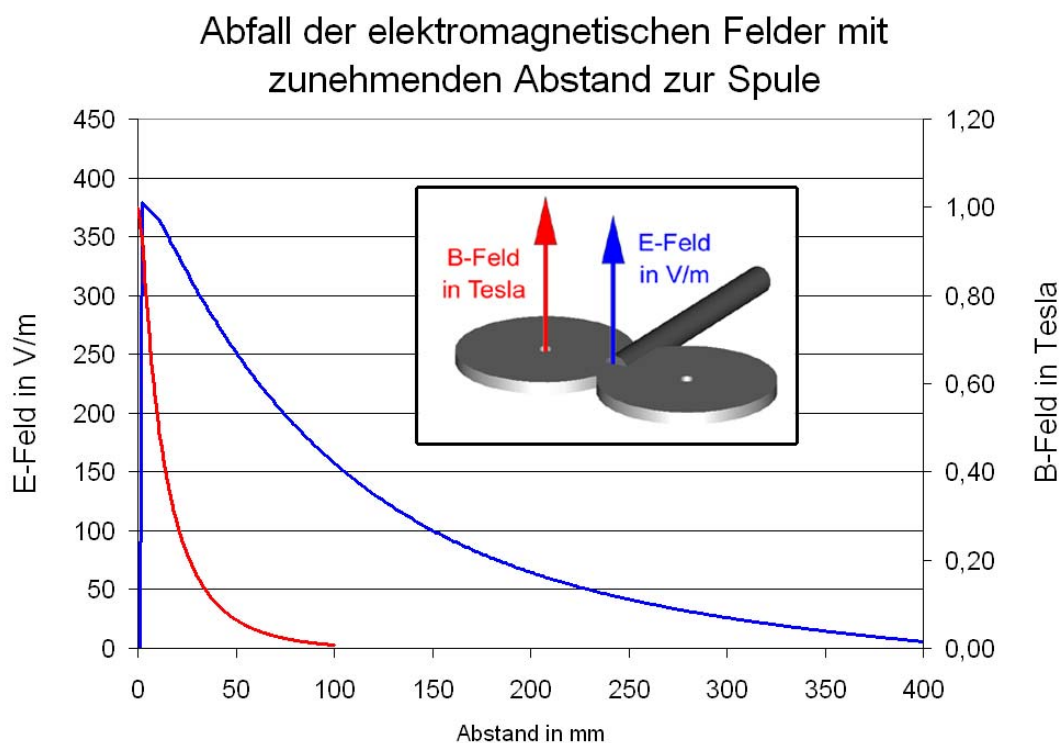
**Abb. 3-15: Fokalität der Rundspule (links) und der Doppelspule (rechts).**



Eine deutlich fokalerer Stimulation ermöglicht die Doppelspule. Sie besteht aus zwei nebeneinander gerückten, einfachen Spulen, die gegenläufig vom Strom durchflossen werden. Dadurch summieren sich in der Mitte die trogförmigen Feldanteile zu einer Art Zapfen auf (Abb. 3-15 rechts). Bei der kortikalen Stimulation wird allgemein angenommen, dass die Reizwirkung am ehesten an der Stelle des kortikalen Feldmaximums auftritt. Die Doppelspule besitzt somit die höhere Fokalität da ihr Feldmaximum (Abb. 3-15 in rosa) im Gegensatz zur Rundspule deutlich kleiner und abgegrenzter (fokaler) ist.

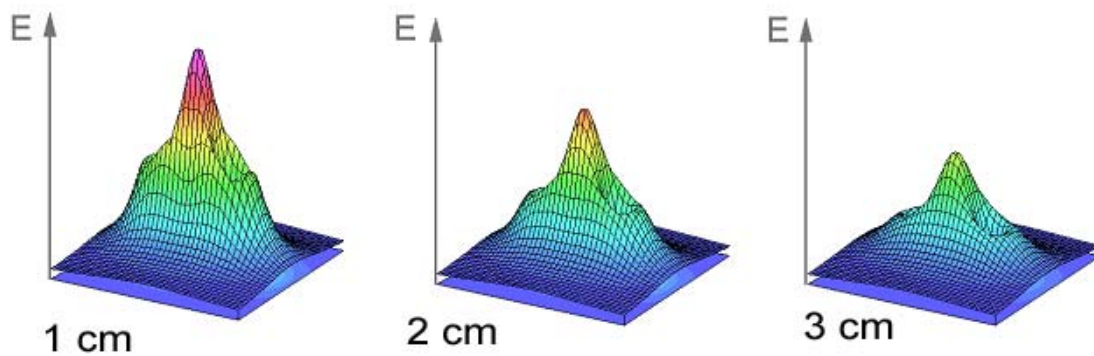
### 3.2.4.4 Dreidimensional: Beurteilung der Tiefenreichweite

Die Reichweite der Reizwirkung in die Tiefe des Gewebes, also der maximale Abstand von der zum Gewebe gekehrten Spulenseite aus gemessen, in dem bei gegebener Pulsenergie eine bestimmte Reizwirkung erzeugt werden kann, definiert die Tiefenreichweite einer Spule.



**Abb. 3-16: Tiefenreichweite der Doppelspule.**

Die Stärke des magnetischen sowie des induzierten elektrischen Feldes und somit die Wirkung der TMS fällt mit der Entfernung von der Spule exponentiell ab und hängt von den Eigenschaften des Kondensatorstromes und der Spule ab (Abb. 3-16). Entsprechend hat die Reizwirkung je nach Stärke des Reizpulses eine bestimmte Reichweite.



### Induziertes E-Feld parallel zur Spulenebene

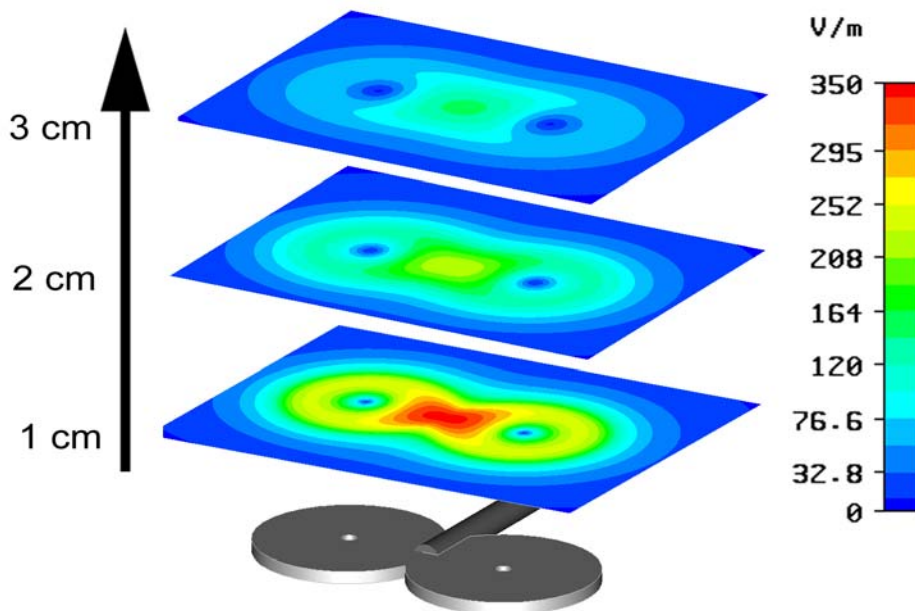


Abb. 3-17: Tiefenreichweite der Doppelspule

Generell gilt, dass eine größere Eindringtiefe mit stärkeren Stimulationsimpulsen oder mit größeren Spulen erreicht werden kann. Dies bedeutet allerdings immer, dass näher zur Spule liegende Bereiche ebenfalls stärkeren Feldern ausgesetzt sind (Abb. 3-17). Bei der TMS ist eine Fokussierung von Feldern in der Tiefe prinzipiell nicht möglich - mit welcher Kombination aus Spulen auch immer. Im Gegensatz zur Strahlentherapie, bei der Strahlenquellen aus verschiedenen Richtungen an einem Punkt fokussiert werden können, würde eine Verteilung von mehreren Spulen immer zu hohen Feldstärken direkt unter den Spulen und zu einer geringeren Feldstärke im Fokus führen.

# 4 Ergebnisse:

## Optimierte Stimulationsspulen

### 4.1 Mikrospulen für die Grundlagenforschung

#### 4.1.1 Wissenschaftliche Fragestellung

Die Entwicklung und Optimierung einer magnetischen Stimulationsspule setzt eine genaue Kenntnis über den Wirkmechanismus der elektromagnetischen Reizung auf Zellebene voraus. Die zugrunde liegenden Mechanismen der Einkopplung der induzierten magnetischen und elektrischen Felder in die einzelnen Zellen sind allerdings noch nicht hinreichend untersucht worden.

Die funktionale Online - Analyse lebender Zellen in einer physiologisch kontrollierten Umgebung soll erstmalig Erkenntnisse über das physiologische Verhalten erregbarer Nervenzellen bringen. Die Nervenstimulation mittels spezieller Miniaturspulen entstand in Kooperation mit Prof. Gross des Center for Network Neuroscience an der University of North Texas. Durch den Einsatz von Multi-Elektroden-Technik und die gleichzeitige Ableitung von frontalen und sensorischen Kortexzellen bietet das Zellkammersystem am CNNS die Möglichkeit, den Einfluss magnetischer Spulenfelder nicht nur auf Einzelzellen, sondern auf ganze Netzwerke von Neuronen zu untersuchen. Diese Untersuchungen an Neuro-Zell-Chips sollen eine Grundlage für die Entwicklung effizienterer Diagnose- und Therapieverfahren im Bereich der Magnetstimulation schaffen. Gelingt es ein solches System aufzubauen, so können unter anderem weitere Aspekte wie Zelltod, Langzeiteffekte und thermische Aspekte der Magnetstimulation untersucht werden.

### 4.1.2 Technologie des Neurochips

Der Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik (LME) beschäftigt sich seit Jahren mit „Lab-on-a-chip“-Systemen für das Zell-Monitoring. Dabei handelt es sich um Zellkulturkammern, die in Kombination mit planaren Sensorchips, auf denen Zellen jeglicher Art kultiviert werden können, für die verschiedensten Anwendungen zur Verfügung stehen. Tumorgewebeschnitte werden kultiviert, um geeignete Chemosensitivitäts-Test durchzuführen. Somit kann patientenindividuell das geeignete Chemotherapeutikum innerhalb des Test-Systems gefunden werden. Der Patient wird von der Suche nach dem wirkungsvollsten Medikament mit all seinen Nebenwirkungen verschont. Weitere Anwendungen dieser Miniaturlabore gibt es im Pharmascreening, in der Gewässeranalytik, der Biosensorik und der systembiologischen Forschung.

Auch die Magnetstimulation bietet zahlreiche Fragestellungen, die theoretisch systembiologisch untersucht werden könnten. Im Folgenden soll nur ein Auszug möglicher Fragestellungen aufgelistet werden:

- Welche Stimulationsparameter (Frequenz, Intensität, etc.) könnten sich potentiell gefährlich auswirken?
- Inwiefern können die gängigen Sicherheitskriterien nach Wassermann auch auf höhere Stimulationfrequenzen übertragen werden?
- Wie sind die Langzeiteffekte der TMS?
- Ist es möglich mittels der Magnetstimulation einen Zelltod herzustellen?
- Hat die Magnetstimulation einen veränderten Effekt auf Krebszellen? Ist dies therapeutisch nutzbar?
- Welche Stimulationsparameter, die bisher in der Realanwendung (Humanapplikation) noch nicht technisch realisierbar sind, werden in Zukunft den Durchbruch bringen?
- Wie ist der Zusammenhang zwischen Intensität, also der Höhe des Spulenstromes und der Effektivität, also der Qualität der Reizwirkung?
- Ist eine unterschwellige Stimulation mit 90% der Motorischen Schwelle (90% MT) oder eine überschwellige, d.h. intensivere Stimulation mit 110% MT effektiver?

Grundsätzlich lassen sich beliebige Zellen oder Gewebstücke anhand der Standardtechniken auf die Sensorfläche eines Lab-on-a-Chip-Systems kultivieren. Um jedoch die grundlegenden Effekte der Magnetstimulation zu untersuchen, sind zunächst die Nervenzellen das zu wählende Untersuchungsmedium. Im Gegensatz zu anderen Zelltypen sind Nervenzellen jedoch nicht vermehrbar. Die Kunst besteht vielmehr darin, die Nervenzellen aus dem

frontalen und auditorischen Kortex und dem Rückenmark von Mäuseembryonen zu selektieren, die Kultur auf einem Glaschip zu geben und für mindestens drei Wochen zu inkubieren, bis sie zu neuen, dreidimensionalen Netzwerken zusammengewachsen sind und spontane Aktivität zeigen.

Ein Kooperationspartner, Prof. Günter Gross am CNNS in Texas hat in Zusammenarbeit mit dem LME einen solchen Neurochip entwickelt. Dabei handelt es um ein System, welches grundsätzlich die Aufgabe hat, das zu untersuchende Nervenzellennetzwerk am Leben zu erhalten und elektrische Aktivitäten der Zellen zur Messung abzuleiten.

Die CNNS Kammer erlaubt es Nervenzellen über einen langen Zeitraum (Wochen bis Monate) zu kultivieren. Die Nervenzellen werden durch ein Lebenserhaltungssystem mit Nährstoffen versorgt und entstehende Stoffwechselprodukte werden abgeführt. Dadurch ist es möglich, die elektrische Aktivität der Nervenzellen hochempfindlich und dynamisch über Tage hinweg zu messen.

#### 4.1.2.1 Aufbau des Lebenserhaltungssystems für vitale Nervenzellen

Abb. 4-2 zeigt die Kammer mit ihren Komponenten: Sie besteht aus einer Basisplatte aus Aluminium (1) mit zwei Leistungswiderständen für die Temperierung (2), einer Kammer-Auflage aus Edelstahl (3) mit einem Mikroskop-Adapter, Medium-Schlauch-Verbindungen und Befestigungs-Schrauben sowie zwei Elektroden-Anschlüssen (4), die über eine Befestigungsplatte (6) zum Druckaufbau der Zebrastreifen kontaktiert werden. Bei den Zebrastreifen handelt es sich um gummiartige Verbindungstücke die intern parallel liegenden Kontakte besitzen. Erst durch den Anpressdruck der Befestigungsplatte kontaktieren sie die Elektroden des Glaschips mit der Verstärkerplatine (nicht zu sehen). Es fehlen auf dem Photo die PIN-Elektroden-Reihen, die aber später auf den Abbildungen der entsprechenden Versuchsaufbauten zu sehen sind.

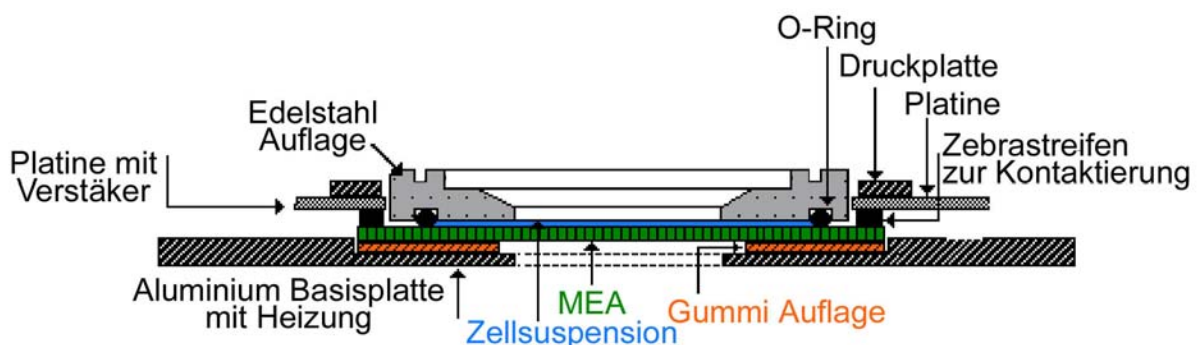


Abb. 4-1: Schematische Skizze des Lebenserhaltungssystems für vitale Nervenzellen

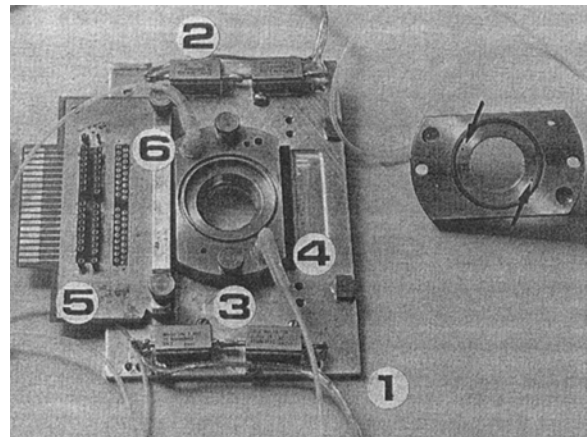
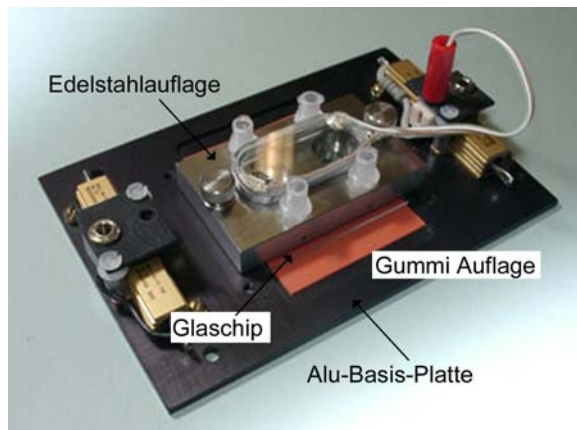


Abb. 4-2: Die Komponenten der Versorgungskammer: (1) Basisplatte aus Aluminium, (2) Leistungs-Widerständen zur Temperierung, (3) Edelstahl Ring, (4) Schlauch-Verbindungen und Elektroden-Anschlüsse, (5) Verstärkerplatine, (6) Befestigungsplatte zum Druckaufbau der Zebrastrifen.

Die umgedrehte Edelstahlabdeckung rechts im Schwarzweiß-Photo (Abb. 4-2) zeigt einen „O-Ring“ aus Gummi, der als Isolation und Dichtung für die Zellenährflüssigkeit dient, sowie die Eingänge für die verschiedenen Medien, die für die Experimente mit lebenden Zellen notwendig sind. Das Kammer-Volumen zwischen der Glas-Elektrode und der Kammerabdeckung beträgt ungefähr 0,3 ml. Die Flüssigkeit wird mit ca. 40  $\mu\text{l}$  pro Minute am Zirkulieren gehalten. Diese Technik erlaubt Langzeit-Untersuchungen mit Hochleistungs-Mikroskopie sowie Zell-Eingriffe mit gepulsten Lasern der Wellenlänge von UV-Licht.

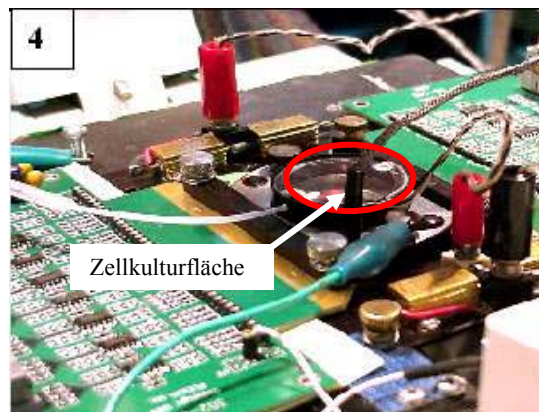


Abb. 4-3: In der beheizten Kammer in der Mitte befindet sich der Neurochip. Links und rechts werden die Signale herausgeführt zu den direkt danebenliegenden Verstärkern. Die verstärkten Signale werden dann zum Rechner über Flachbankkabel zur Auswertung gelenkt.

#### 4.1.2.2 Der MEA Chip

Das Herzstück der Kammer ist der transparente ITO-Chip (Indium-Zinn-Oxid), auf dem 64 Elektroden auf einer Fläche von 1 mm<sup>2</sup> angebracht sind und der sich unter einer Edelstahlabdeckung befindet. Abb. 4-4 zeigt die Mitte eines solchen Chips mit einem darauf gezüchteten Zell-Netzwerk. Die Elektroden haben einen Abstand von 40  $\mu\text{m}$  (horizontal)

bzw. 200  $\mu\text{m}$  (vertikal) und sind mit einer dünnen Gold-Schicht bedampft, um ihre Impedanz auf ca. 2-4  $\text{M}\Omega$  zu senken.

Die aktive Fläche des Glaschips befindet sich in der Mitte, und besteht aus vier Reihen mit insgesamt 64 Elektroden. Die Zuleitungen sind isoliert, nur die eigentlichen Messpunkte sind mit Gold behandelt und können die Spontanaktivität des Netzwerkes direkt messen. Die Zuleitungen sind durchsichtig gefertigt, um eine Mikroskopie zu ermöglichen.

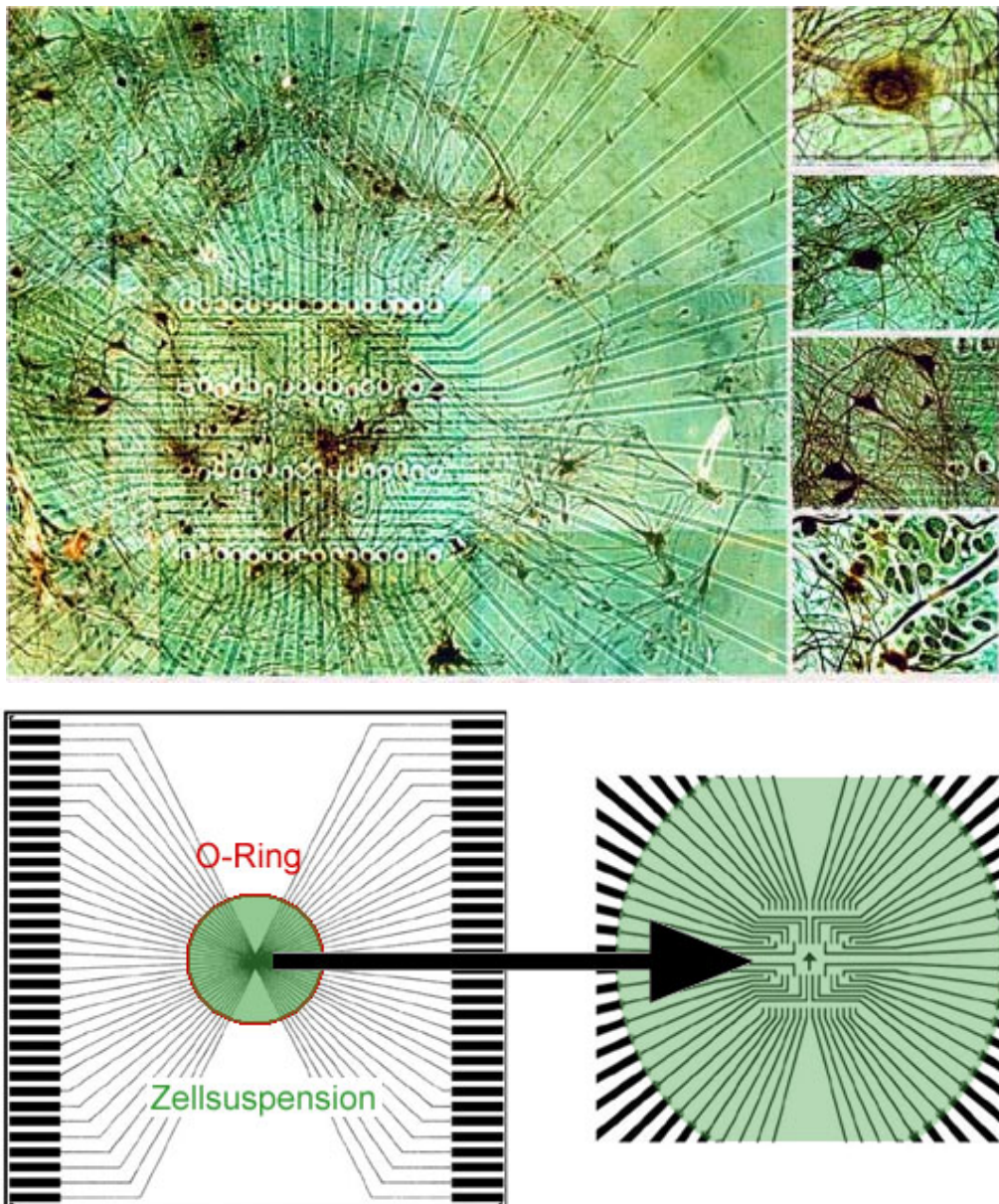
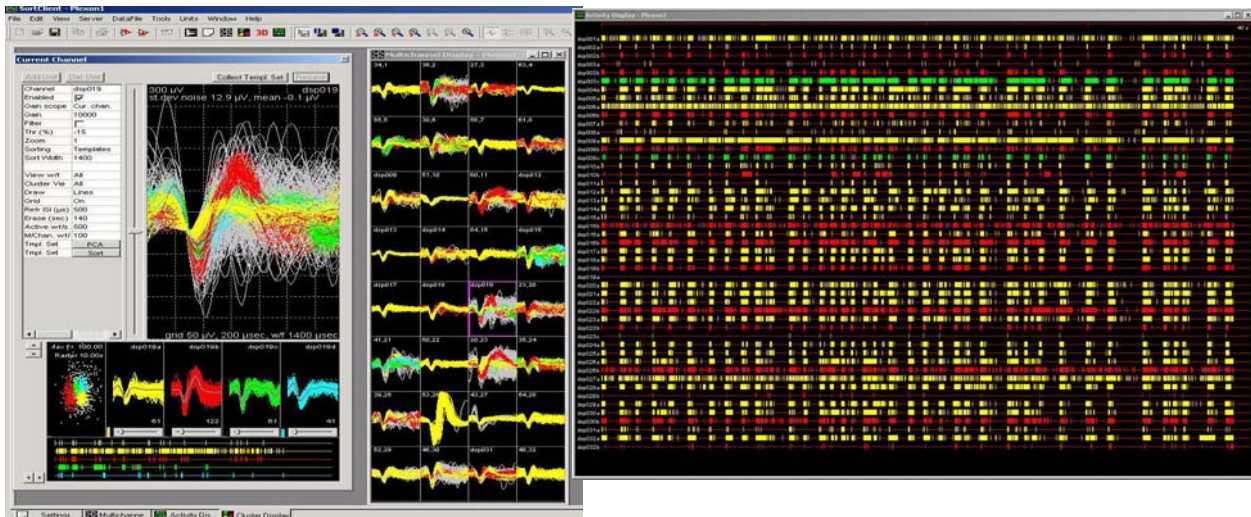


Abb. 4-4: Die MEA (Mullelektrodenarray) Struktur des Glaschips. Die aktive Fläche des Glaschips befindet sich in der Mitte (4 Elektroden Reihen mit insgesamt 64 Kanälen). Die untere Abbildung zeigt schematisch die von Zellen bewachsene Fläche, diese wird durch ein „O-Ring“ begrenzt.

### 4.1.2.3 Signalauswertung

Es existieren verschiedene Online-Auswerte-Softwareprogramme, die die Spontanaktivität der Nervenzellnetzwerke aufnehmen. Es können einzelne Aktionspotentiale von bestimmten Elektroden, vorzugsweise mit Axonen bewachen dargestellt werden (Abb. 4-5 linker Hand) oder als Gesamtübersicht das zeitliche „Feuern“ der Nervenzellen (Abb. 4-5 rechter Hand).



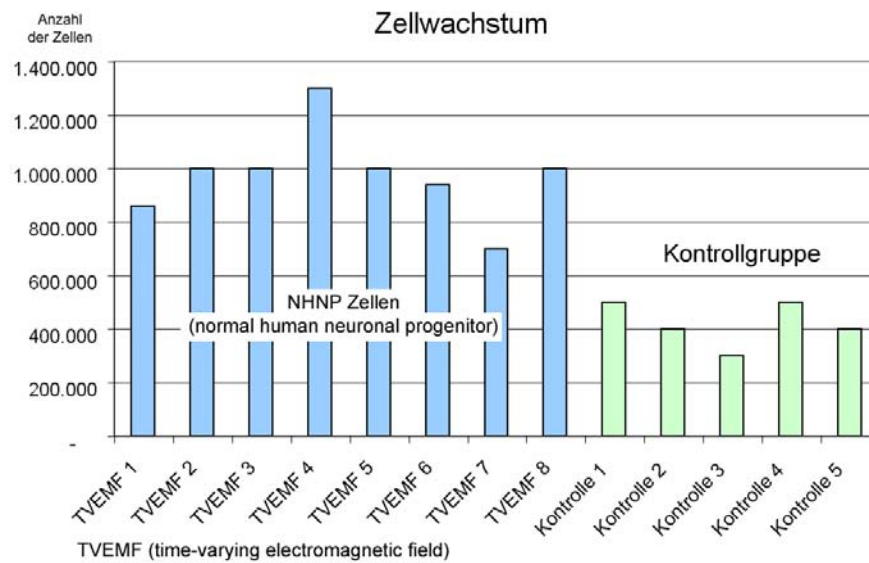
**Abb. 4-5:** Realzeitsoftware zur Auswertung der neuronalen Aktivität: Links: Signal der gerade angewählten Elektrode, Mitte: alle Signale der einzelnen Elektroden, Rechts: Die Aktionspotentiale aller Kanäle werden als „timestamps“ geplottet (Fensterbreite = 40 sec).

### 4.1.3 Einfluss elektromagnetischer Felder auf Zellen

#### 4.1.3.1 Befeldung [30 $\mu$ T; 10Hz] von NHNP-Zellen

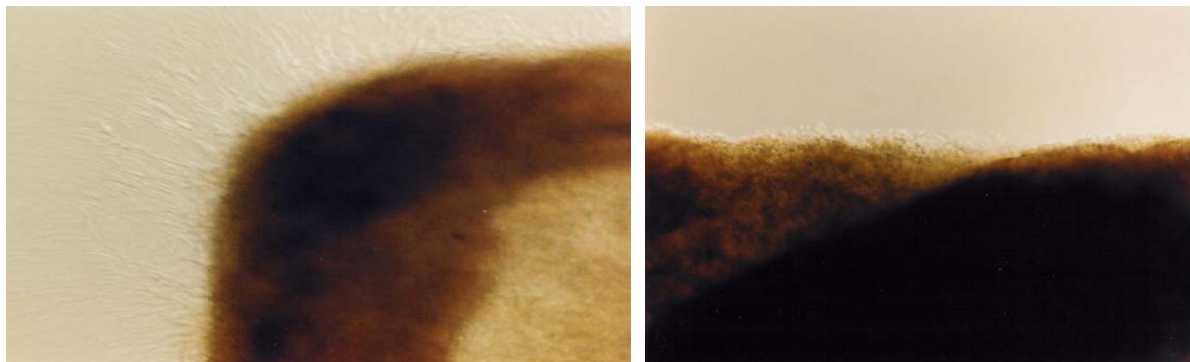
Die Wirkung des magnetischen Feldes auf die Nervenzelle hängt stark von seiner zeitlichen Änderung ab. So kann selbst ein sehr schwaches, aber zeitveränderliches Magnetfeld Zellen beeinflussen. Untersuchungen im Johnson Space Center in den USA haben ergeben, dass selbst ein niederfrequentes, schwaches Magnetfeld von 0,1  $\mu$ T – 20  $\mu$ T (Erdmagnetfeld 20 bis 30  $\mu$ T), Zellkulturen beeinflusst [Goodwin 2003]. Die verwendeten NHNP-Zellen (normal human neuronal progenitor) sind mindestens 17 Tage einem elektromagnetischen Wechselfeld von 10 Hz ausgesetzt worden und anschließend gezählt worden. Dabei ergab sich, dass die stimulierten Proben höhere Wachstumsraten aufwiesen als nicht stimulierte Kontrollproben. Dieser Effekt ist auch einige Stunden nach der Stimulation noch nachweisbar gewesen. Anschließend ist das Zellwachstum wieder auf normale Raten zurückgegangen.





**Abb. 4-6: Vergleich der Anzahl der Zellen in Kontroll- und Testkulturen [Goodwin 2003]**

Um das Wachstumsmuster genauer zu untersuchen, wurden 24 Stunden nach dem Einfluss des elektromagnetischen Wechselfeldes behandelte Zellen und Kontrollzellen fotografiert. Auf diesen Photos lässt sich bei genauer Betrachtung der Korona erkennen, dass die behandelten NHNP Zellen versuchen, zielgerichteter vom Gewebe aus weg zu wachsen.



**Abb. 4-7: Vergleich des Zellwachstums 24 h nach Einfluss des elektromagnetischen Wechselfeldes (links) und eines Kontrollmediums (rechts).**

Auf den Stoffwechsel der Zellen nahm die Stimulation keinen Einfluss. So zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen bei  $O_2$ -,  $CO_2$ - und Lactatkonzentrationen. Ebenfalls sind keine signifikanten Unterschiede im Glucoseverbrauch und im pH-Wert zwischen befeldeten und nicht befeldeten Zellproben aufgetreten. Ein gezielter Mechanismus zur Steuerung des Nervenwachstums konnte nicht gefunden werden, jedoch scheint ein zeitveränderliches Magnetfeld einen noch unbestimmten Einfluss auf das Wachstum der Zellen zu nehmen.

#### 4.1.3.2 Einfluss auf die Plasmamembran

Weitere Studien zeigten, dass ein schwaches, magnetisches Feld die Eigenschaften der Plasmamembran verschiedener Zellen beeinflusst. Hierzu wurde unter anderem auch der Einfluss der Stimulation auf  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen untersucht. So stieg zum Beispiel der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in Lymphocyten und der  $\text{Ca}^{2+}$ -Fluss in kultivierten Nebennierenzellen durch die Einwirkung eines externen Feldes an [Ikehara 2003a]. Als Ursache werden allgemein Ringströme, die von einem externen Magnetfeld erzeugt werden, angesehen. Dabei werden die Ringströme in den Zellen um den Faktor drei kleiner geschätzt als im umgebenden Kulturmedium [Ikehara 2003a, Ikehara 2003b]. Wegen der hohen Impedanz der Zellmembranen können die Ringströme des Kulturmediums nicht in die Zellen eindringen und somit die Zellen nur indirekt beeinflussen.

#### 4.1.3.3 Einfluss auf die Calcium-Oszillation

Als weiterer wichtiger Ort für die Interaktion zwischen Magnetfeld und Zelle wird die Zellmembran angenommen. So wurde an der Universität Lund in Schweden an hoch gereinigten Pflanzenmembranbläschen der Einfluss eines 13 – 114  $\mu\text{T}$  schwachen Wechselfeldes mit einer Frequenz zwischen 7 – 72 Hz untersucht [Baureus-Koch 2003]. Gleichzeitig wurde die Probe einem statischen Magnetfeld von 27-37  $\mu\text{T}$  ausgesetzt. Es stellte sich heraus, dass der  $\text{Ca}^{2+}$ -Fluss stark abhängig vom Verhältnis der Amplitude des Wechselfeldes im Vergleich zur Amplitude des Gleichfeldes war. So war je nach Verhältnis ein stärkerer Zu- oder Abfluss an  $\text{Ca}^{2+}$  zu beobachten.

Ebenso ist der  $\text{Ca}^{2+}$ -Fluss von der Frequenz abhängig. Starke Abweichungen vom normalen Fluss ergaben sich bei den Resonanzfrequenzen von  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  und  $\text{Mn}^{3+}$ . Diese sind über folgende Formel berechenbar:

$$f \cdot n = \frac{1}{2\pi} \frac{q}{m} B_{DC} \quad (n = 1, 2, \dots) \quad \text{Formel 4-1}$$

mit  $f$  der Frequenz,  $q$  der Ladung des Ions,  $m$  der Masse des Ions und  $B_{DC}$  der maximale Amplitude des statischen Magnetfeldes. So ergibt sich für das Erdmagnetfeld als statisches Feld eine Resonanzfrequenz für  $\text{Ca}^{2+}$  von 38 Hz für  $n = 1$ . Es findet also eine Interaktion zwischen Zellmembran und magnetischem Feld statt, so dass Calciumkanäle geöffnet oder blockiert werden können. Weiterhin scheint der Magnetresonanzeffekt große Ansprechbarkeit bei geringen Ionenkonzentrationen zu zeigen.

## 4.1.3.4 Befeldung [1,5T; 0,3Hz] von HeLa-Zellen

In einer weiteren Studie an der Universität von Tokushima in Japan wurde der Einfluss von starken Magnetfeldern auf den  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalweg von Zellen untersucht [Ikehara 2003b]. Dabei wurden die Zellen zwei Stunden einem externen Magnetfeld mit einer Stärke von 1,5 T und einer Frequenz von 0,3 Hz ausgesetzt und anschließend untersucht. Als Testobjekte wurden chromaffine Zellen aus der Nebenniere des Rindes verwendet. In vorherigen Untersuchungen mit dem gleichen Magnetfeld wurde festgestellt, dass ein Ansteigen von intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$  durch Hinzugabe von Bradykinin vollständig blockiert werden kann. Jedoch blieben die Bradykininrezeptoren der Zellmembran vom Magnetfeld unbeeinflusst.

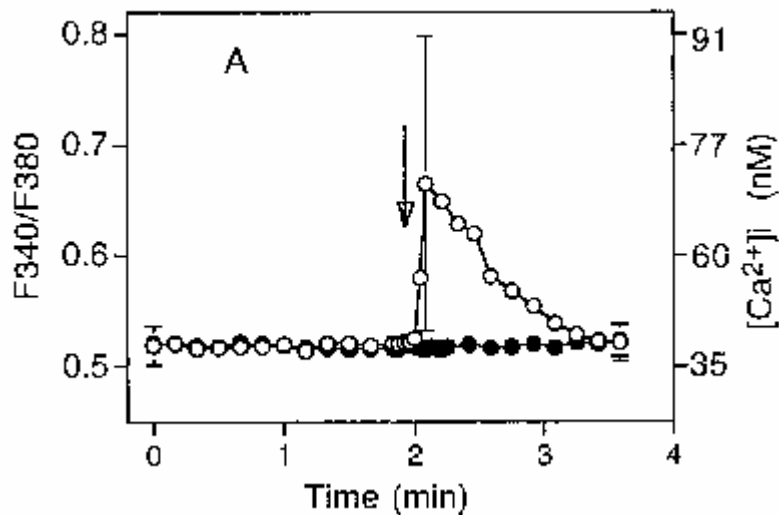


Abb. 4-8: Vergleich der Reaktion stimulierter und Kontrollzellen auf die Hinzugabe von Bradykinin, O: Kontrollkultur, ●: stimulierte Zellen [Ikehara 2003b]

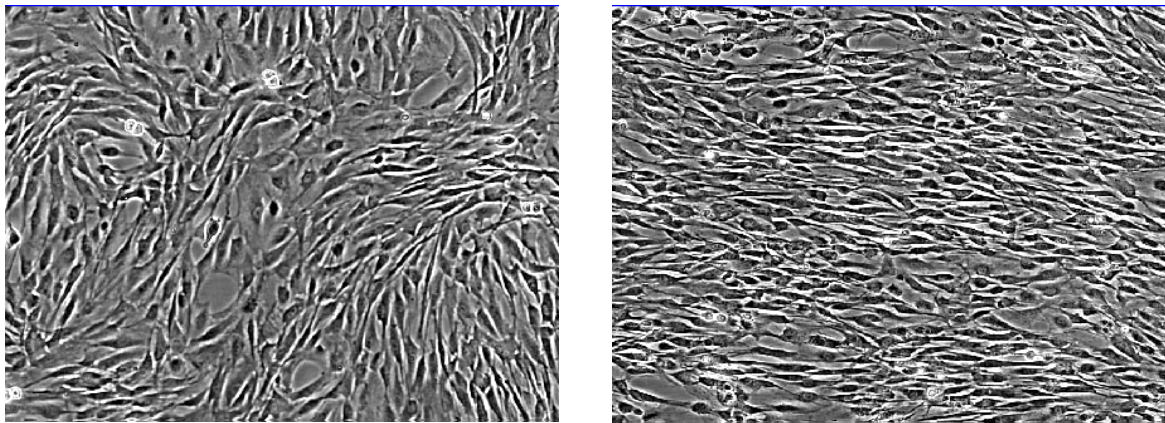
Durch das externe Magnetfeld ließ sich ebenfalls eine Freisetzung von intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$  Speichern durch Ionomycin oder Caffeine verhindern. Dagegen wurde keine Einwirkung des magnetischen Feldes auf den transmembranen  $\text{Ca}^{2+}$ -Fluss festgestellt. So trat keine Behinderung des Flusses ausgelöst durch Thapsigargin auf.

Der blockierende Einfluss des Magnetfeldes ist reversibel, so dass nach ungefähr einer Stunde wieder ein Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration bei einer Hinzugabe von Bradykinin zu beobachten ist.

Weitere Experimente an HeLa-Zellen (Gebärmutterkrebszellen) zeigten, dass durch ein externes Magnetfeld die  $\text{K}^+$ -Aufnahme und die Aktivierung von intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$  beeinflusst werden kann [Ikehara 2003a]. Der Einfluss von externen Magnetfeldern auf den  $\text{Ca}^{2+}$ -Signalweg ist bis heute noch nicht geklärt. Zu Unklarheiten in diesem Bereich führt vor allem, dass man selbst bei ähnlichen Versuchsaufbauten stark unterschiedliche Ergebnisse erhielt. So stellte man in einigen Fällen bei Zellen, die der Magnetstimulation

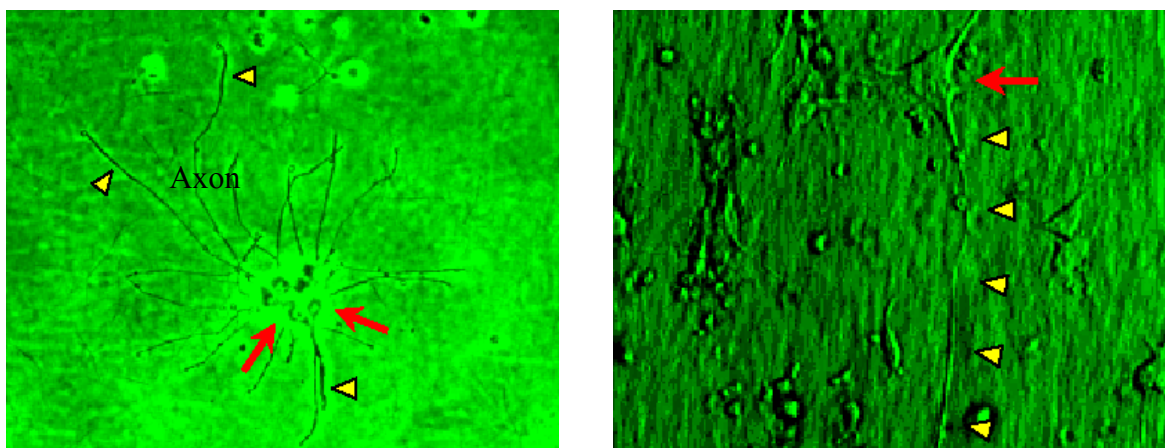
ausgesetzt wurden, ein Ansteigen der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration fest, bei anderen zeigte sich überhaupt kein Effekt oder sogar eine Blockierung des Mechanismus zur Freisetzung des intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ . Die Stärke des Magnetfeldes wird als wesentlicher Faktor angenommen, der unterschiedliche Zellreaktionen hervorrufen kann.

Ein starkes Magnetfeld scheint ebenso die Wachstumsrichtung von Schwanschen Zellen beeinflussen zu können [Eguchi 2003]. Unter einer sechzigstündigen Einwirkung eines 8T starken, statischen Magnetfeldes richteten sich die Zellen in Magnetfeldrichtung aus. Vermischt man die Zellen mit Collagen, so richteten sie sich schon nach zwei Stunden aus.



**Abb. 4-9: Vergleich zwischen dem Wachstum der Kontroll- (links) und der Testkultur (rechts) [Eguchi 2003]**

Das gleiche Feld bewirkt jedoch bei einer Nervenzelle vermisch mit Collagen, dass das Axon senkrecht zum magnetischen Feld wächst.



**Abb. 4-10: Vergleich zwischen dem Wachstum der Kontroll- und der Testkultur [Eguchi 2003], links: ungerichtetes Wachstum der Kontrollgruppe, rechts: gerichtetes Wachstum der Testkultur.**

## 4.1.4 Grundlegende Methodik

### 4.1.4.1 Herkömmliche Luftspulen für die Mikrostimulation?

Zunächst wurde untersucht, ob nicht auch herkömmliche Luftspulen zur Stimulation auf Zellebene geeignet sind. Man könnte sich dadurch die aufwendigen Prozesse der Entwicklung von Mikrostimulationsspulen sparen. Problematisch ist jedoch die Einkopplung von hohen Spannungen in die Elektrodenstruktur des Glaschips und somit letztendlich ein Zerstören der empfindlichen Verstärker. Um diesen Effekt zu untersuchen, wurde die „Gross-Kammer“ in Verbindung mit einer herkömmlichen Rundspule befoldet. Die Rundspule wurde mit einer Kunststoffplatte fixiert und die Gross-Kammer auf diese plane Ebene gesetzt. Zwei Effekte wurden untersucht:

- Inwiefern schwächt der metallische Aufbau der Kammer (Edelstahlring) das Magnetfeld der Rundspule?
- Wie hoch sind die in den Elektroden induzierten Spannungen?

Um das geschwächte Magnetfeld zu messen, wurde eine kleine Messspule (Abb. 4-11) gewickelt. Die in ihr induzierte Spannung, die anhand eines Oszilloskops aufgezeichnet wurde, ist ein Maß für das Magnetfeld der Rundspule.

Die in der Elektrodenstruktur induzierte Spannung wurde an einem der Abnehmerpins, mit der sonst die Verstärkerplatine verbunden wird, wiederum mit einem Oszilloskop gemessen (Abb. 4-12).



Abb. 4-11: Testsonde innerhalb der Kammer

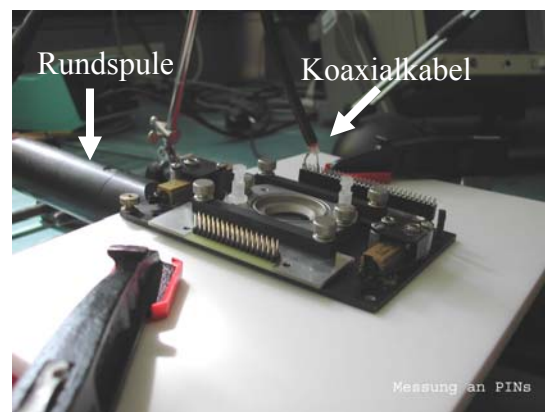


Abb. 4-12: Koaxialkabel an den Pins

Ergebnisse der Messungen waren:

- Das Magnetfeld wird durch die Kammer deutlich abgeschwächt (Faktor 13). Ab einer Stimulatorintensität von 30 % springt die Kammer nach oben, d.h. die durch die induzierten Wirbelströme erzeugten Magnetkräfte nehmen bedenkliche Ausmaße an.

- An den Elektroden werden mindestens 6 Volt (bei niedrigster Stimulator-Leistung) induziert; ohne Edelstahlring werden mindestens 4 Volt induziert.

Das Feld der Luftspule wird durch das Material der Kammer so geschwächt, dass keine Reaktion der Zellen auf das Spulenfeld zu erwarten ist. Eine Stimulation würde vielmehr durch die induzierten Felder im Stahlring, Alu-Platte und Elektroden erfolgen. In den Elektroden werden Spannungen jenseits der kritischen Zersetzungsspannung von 1,4 Volt induziert. Bei den auftretenden Pegel (4-15 Volt bei 10-30% Stimulatorintensität) würden die Verstärker für 0,2 bis 0,8 Sekunden sättigen.

Der Aufbau ist in dieser Form noch nicht brauchbar. Eine Kammer aus Kunststoff würde das Problem der Feldverzerrung lösen, jedoch bleiben die Elektroden dem stark streuendem Feld der zu großen Spule ausgesetzt. Das Prinzip der Flussführung, welches die problematischen Streufelder minimiert und ein aktives Magnetfeld nur im mm-Bereich besitzt, sollte Abhilfe schaffen.

### 4.1.4.2 Magnetköpfe als Mikrospulen?

Die Idee war es, die Technologie vorhandener Magnetköpfe, für die Zellstimulation zu verwenden. Hierzu wurden die gängigsten Typen auf ihre Tauglichkeit hin untersucht.

Folgende Parameter mussten bei der Recherche beachtet werden:

- Magnetische Flussdichte im Spalt mindestens 0,5 Tesla (bekannt aus dem herkömmlichen Luftspulen)
- Tiefenreichweite des Feldes im  $\mu\text{m}$  bis mm Bereich

Ein Magnetkopf dient dem Beschreiben, Lesen und Löschen magnetischer Speichermedien. Beim Beschreiben des Speichermediums (z.B. Tonband, Videoband, Festplatte) arbeitet der Magnetkopf als Elektromagnet und magnetisiert das hartmagnetische Schichtmaterial des Informationsträgers (z.B. Tonband). Beim Lesen bewirkt diese Magnetisierung ihrerseits die Induktion einer kleinen Spannung im Magnetkopf. Zum Löschen wird bei analogen Medien (Tonband, Videorecorder) ein separater Löschkopf verwendet, der nur der Erzeugung eines hochfrequenten Wechselfeldes dient, das die Magnetschicht des Mediums entmagnetisiert. Schreib- und Leseköpfe für die analoge Tonaufzeichnung (Tonköpfe) bestehen aus einem geblechten hochpermeablen, mit Kupfer-Lackdraht bewickelten Ringkern, der an einer Stelle eine Verjüngung und einen Spalt hat. Löschköpfe sowie Magnetköpfe von Videorecordern, Festplatten und Diskettenlaufwerken bestehen dagegen aus Ferritkeramik. Der Kartenschreibkopf (hier Anwendung der Firma für die Pariser Metro) liefert ein sehr starkes Feld der Flussdichte 1 Tesla, welches jedoch auf eine Tiefenreichweite von  $10\mu\text{m}$

beschränkt ist. Da die Leiterbahnen beim Neurochip durchsichtig sind, kann man die Position des Magnetkopfes gut bestimmen und sehen, an welcher Stelle gerade stimuliert wird.



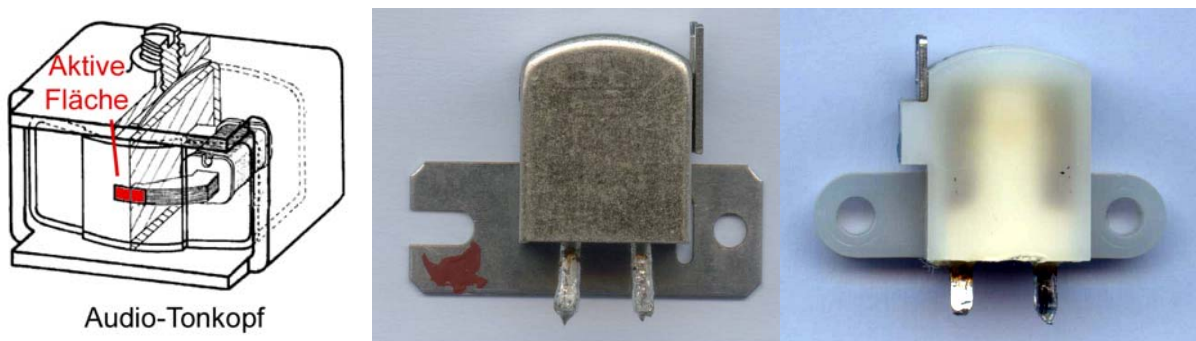
Abb. 4-13: Kartenschreibkopf der Firma Bogen

Als Audio-Tonkopf werden Sprech- und Hörköpfe für die Tonaufzeichnung bzw. Tonwiedergabe von Tonbandgeräten, Videorecordern und Filmprojektoren bezeichnet

Ein Tonbandgerät hat zwei oder drei Magnetköpfe:

- den so genannten Sprechkopf für die eigentliche Aufzeichnung
- den Hörkopf für die Wiedergabe
- einen Löschkopf zur Entmagnetisierung (Löschung) des Bandes mit Hochfrequenz

Hör- und Sprechkopf werden anhand eines so genannten Kombikopf mit zwei Spulen ersetzt.



Kombikopf (Abb. 4-14):

- Spaltweite:  $d=10\mu\text{m}$  -> Tiefenreichweite  $d/2=5\mu\text{m}$
- magn. Flussdichte  $B_{\text{Spalt}}=50\text{mT}$
- Gleichstromwiderstand:  $R_{\text{DC}}=270\Omega$

Da die Spaltweite nur  $10\mu\text{m}$  beträgt, müsste ein maximaler Abstand zum Zellrasen von  $5\mu\text{m}$  eingehalten werden; dies läßt jedoch der Aufbau des Zell-Chip-Systems nicht zu. Zudem würde die Flussdichte von  $50\text{mT}$  sicher nicht für eine Depolarisierung ausreichen.

Löschkopf (Abb. 4-15):

- Spaltweite:  $d=200\mu\text{m}$  -> Tiefenreichweite  $d/2=100\mu\text{m}$
- magn. Flussdichte:  $B_{\text{Spalt}} > 100\text{mT}$
- Gleichstromwiderstand:  $R_{\text{DC}}=6,5\Omega$

Löschköpfe stellen eine bessere Alternative zu Kombiköpfen dar da ihre magnetische Flussdichte stärker dimensioniert ist ( $100\text{mT}$ ) um Metallbänder umzumagnetisieren, d.h. zu löschen. Die Spaltbreite von  $200\mu\text{m}$  bietet ebenfalls die geeignete Wahl hinsichtlich der Tiefenreichweite. Zusätzlich ist eine kurzzeitige Überbelastung mit Spitzenströmen möglich, um so noch höhere Magnetpulse zu erreichen.

Alle Magnetköpfe liefern ein lokalisiertes Magnetfeld. Die beste Lösung bietet ein hochwertiger Löschkopf, der kurzzeitig stärker belastet mehrere  $100\text{mT}$  bei  $0,1\text{mm}$  Abstand zur Zelle liefern könnte. Auch der Magnetkartenkopf ist eine gute Wahl. Durch eine Spezialanfertigung (Fa. Bogen) könnte man den Abstand von  $10\mu\text{m}$  zur Nervenzelle noch vergrößern.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass der Stand der Technik für die Anforderungen einer Mikrostimulationsspule nicht geeignet ist. Neben den Feldgrößen, die unter Umständen noch modifizierbar wären, würde man sich das nächste Problem der Ansteuerung einhandeln. Die geplante Ansteuerung der Mikrospulen über Hifi-Verstärker erfordert eine Mindestimpedanz der Spulen, die die Magnetköpfe in keinem Falle erreichen.

### 4.1.4.3 Problem der Spulenskalierung

Es soll eine der TMS vergleichbare kleine Spule geschaffen werden, um die Effekte und Mechanismen auf Zellebene untersuchen zu können. Eine einfache Skalierung der Stimulationsspulen ist aus physikalischen Gründen technisch nicht lösbar: Eine Abschätzung der geometrischen Skalierung zeigt, dass die Stromdichte  $i$  in der Spule umgekehrt proportional zu ihren Dimensionen verändert werden muss; d.h. bei einer dreidimensionalen Verkleinerung der Spule um den Faktor 20 muss – bei notwendigerweise konstanter Feldstärke – die Stromdichte um den Faktor 20 erhöht werden. Dies wiederum hat auch eine Erhöhung der Leitertemperatur um denselben Faktor zur Folge.



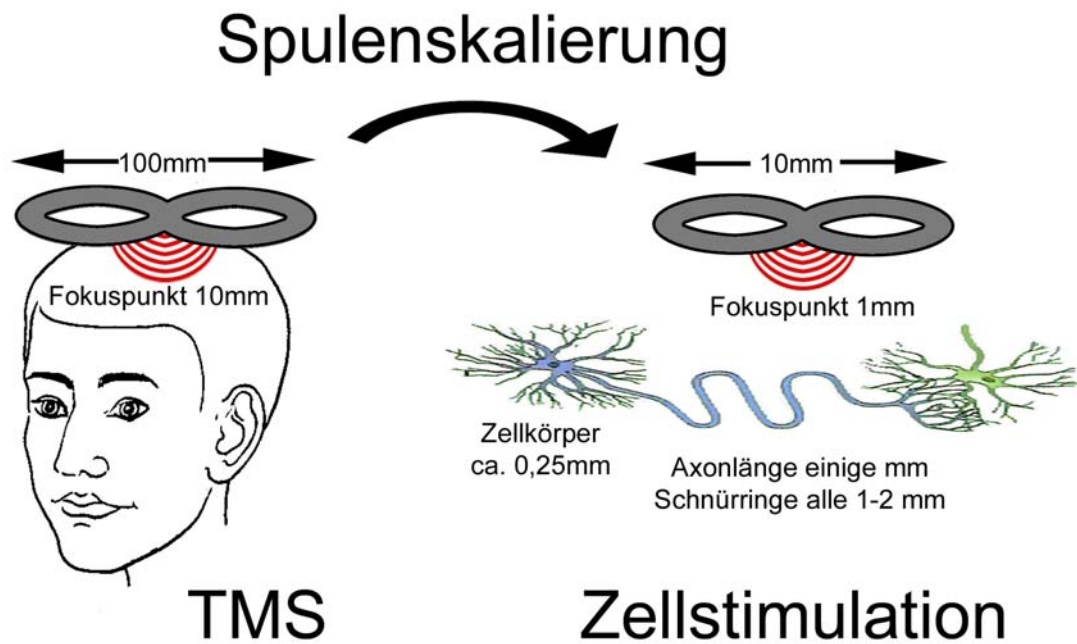


Abb. 4-16: Ziel der Spulenskalierung ist es, die Dimensionen der herkömmlichen Doppelspule (links) auf die Dimensionen von einzelnen Zellen zu skalieren.

Diese thermische Problematik der Spulenskalierung lässt sich am besten am Beispiel anhand einer Leiterschleife zeigen. Das Ergebnis ist auf beliebig komplexe Spulen übertragbar.

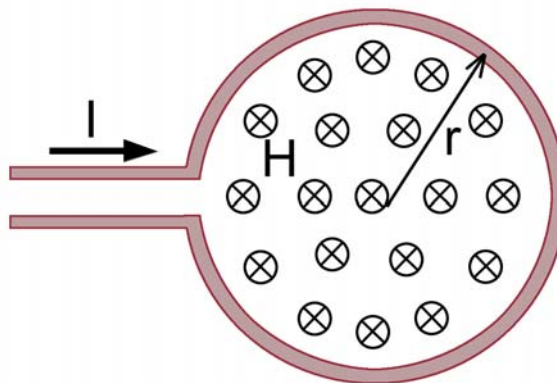


Abb. 4-17: Stromdurchflossene Leiterschleife

Das magnetische Feld  $H$  im Zentrum eines vom Strom  $I$  durchflossenen Kreisrings mit Radius  $r$  errechnet sich zu:

$$H = \frac{I}{2 \cdot r} \quad \text{Formel 4-2}$$

Vorausgesetzt der Abstand des Zielgebietes zur Spule wird mit skaliert, so ergibt sich für das Feld folgende Proportionalitäten:

$$H \sim \frac{1}{r} \text{ und } H \sim I \quad \text{Formel 4-3}$$

$$\frac{I}{r} = \text{const. oder } I \sim r \quad \text{Formel 4-4}$$

Die geometrische Skalierung der Spule darf natürlich die Feldeigenschaften und somit die Stimulationseffizienz nicht verändern, somit muss der Strom proportional zum Ringradius angeglichen werden:

$$\frac{I}{r} = \text{const. oder } I \sim r \quad \text{Formel 4-5}$$

Der Durchmesser des Leiters skaliert sich direkt proportional zum Ringradius; d.h. für den Leiterquerschnitt ergibt sich eine quadratische Abhängigkeit:

$$A \sim r^2 \quad \text{Formel 4-6}$$

Für die Stromdichte  $i = I/A$  ergibt sich daher die r-Abhängigkeit zu:

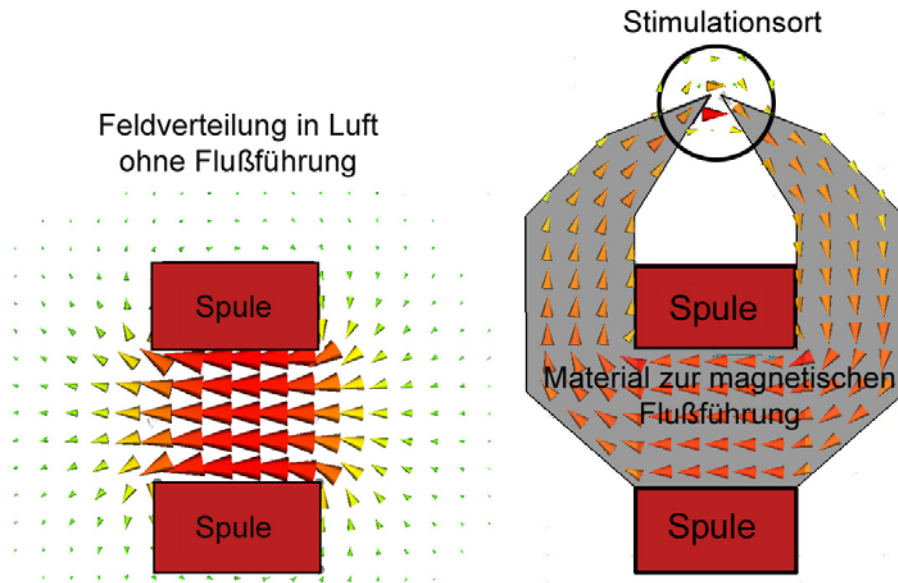
$$i = \frac{I}{A} \sim \frac{r}{r^2} = \frac{1}{r} \quad \text{Formel 4-7}$$

Zur Erhaltung eines konstanten H-Feldes steigt die erforderliche Stromdichte  $i$  und somit auch der spezifische Wärmeeintrag umgekehrt proportional zum Ringradius.

$$E_{\text{Verlust}} = R \cdot \int (I(t))^2 \cdot dt \quad \text{Formel 4-8}$$

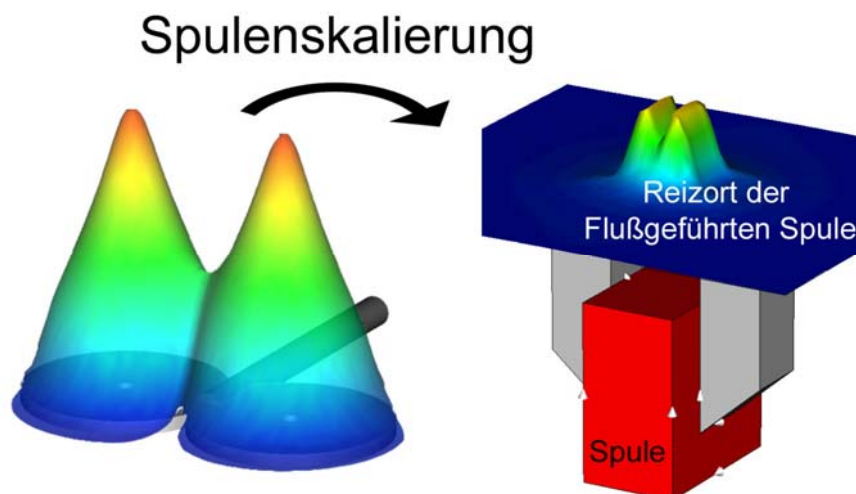
#### 4.1.4.4 Methode der Flussführung

Im Gegensatz zu herkömmlichen Luftspulen bietet die Methode der Flussführung eine Lösung für den Wunsch, kleine Zielgebiete zu stimulieren, ohne unerwünschte Gewebestrukturen zu beeinflussen. Die felderzeugende Spule kann somit vom Stimulationsort räumlich getrennt werden. Dem stromführenden Leiter steht auch bei Spulen, welche auf engstem Raum ein starkes Feld erzeugen sollen, relativ viel Platz zur Verfügung. Damit können – im Vergleich zu reinen Luftspulen – deutlich größere Leiterquerschnitte zum Einsatz kommen und so die Stromwärmeverluste reduziert werden (Abb. 4-18).



**Abb. 4-18: Methode der Flussführung:** (links: Stimulationsspule ohne Spulenkern – Luftspule), (rechts: Stimulationsspule mit Spulenkern – der magnetische Fluss wird von der Spule weggeführt).

Zusätzlich erreicht man durch den Einsatz von flussführenden Materialien eine starke Bündelung des magnetischen Feldes am Zielort. Die erforderlichen Feld-Charakteristika werden skaliert, ohne die Effizienz der Stimulation bei gleichem B-Feld und somit gleichen E-Feld Gradienten herab zu setzen. Das an der Spitze erzeugte Magnetfeld einer flussgeführten Spule entspricht in seiner Gradienten-Form dem der herkömmlichen Doppelspulen (Abb. 4-19).



**Abb. 4-19: Zwei-dimensionales Histogramm des Magnetfeldbetrages erzeugt durch eine herkömmliche Doppelspule (links) und einer flussgeführten Spule (rechts).**

Das Feld einer Stimulationsspule sollte sich bei einer direkt aufs Gewebe aufgelegten Spule nur nach unten ins Gewebe hinein ausbreiten.

Dies hat zwei wesentliche Vorteile:

1. Die nötige Feldenergie  $E_{\text{Feld}} = \int H \cdot B dV$  wird kleiner, da nur noch der Feldraum im Gewebe einen wesentlichen Beitrag zur gesamten Feldenergie beiträgt. Im ferromagnetischen Material dagegen ist B stark reduziert und damit der Energiebeitrag sehr gering.
2. Da bei diesen Spulen gleiche Feldenergie und damit gleiche Flussdichte im Gewebe mit weniger Energiebedarf erzeugt werden kann, sinken auch die Stromwärmeverluste der Spule:  $E_{\text{Verlust}} = R \cdot \int (I(t))^2 \cdot dt$

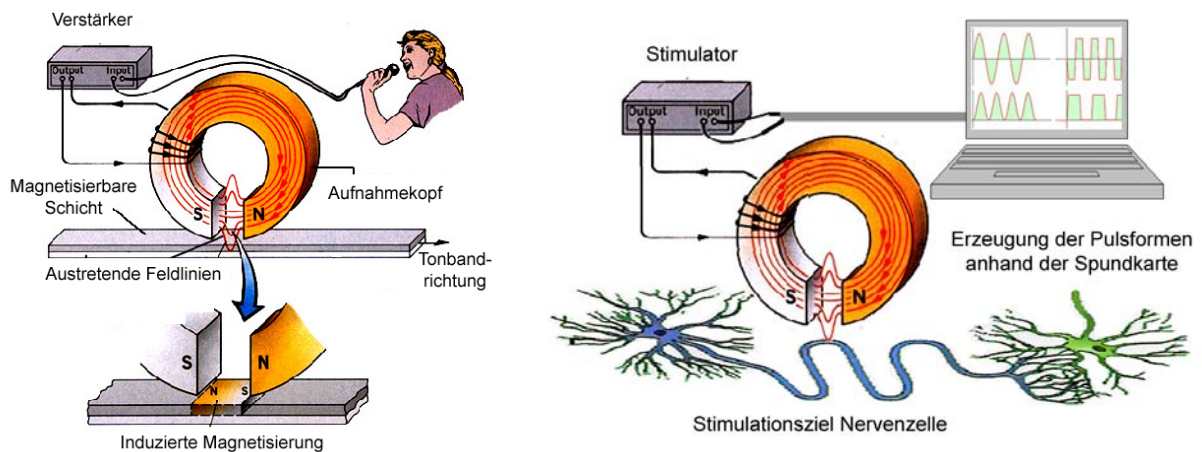
Des Weiteren können so auch die Pulsquellen entsprechend schwächer, kleiner, billiger und bzgl. der Variation der Pulsform flexibler ausgelegt werden [Zantow 2006].

Verglichen mit Luftspulen benötigen Spulen mit Flussführung weniger Energie, um ein im Gewebe vergleichbares Feld zu erzeugen. Das Material zur Flussführung erhöht ferner die Wärmekapazität der Spule. Somit könnten die flussgeführten Spulen wesentlich längere Standzeiten als ihre eisenlosen Gegenspieler liefern.

### 4.1.4.5 Ansteuerungskonzept der Mikrospule

Aufgrund der technischen Limitierungen bisheriger Stimulatoren ist die Variabilität der Pulsform und Pulsfrequenz äußerst beschränkt. Um sich den physiologisch optimalen Wellenformen und Repetitionsfrequenzen anzunähern, bietet das Ansteuerungskonzept der Mikrospule eine effiziente Testumgebung.

Verglichen mit den herkömmlichen Luftspulen benötigt die flussgeführte Bauweise erheblich weniger Energie als herkömmliche Spulen. Um eine besonders flexible (hinsichtlich Pulsform, Pulfrequenz, etc.) Ansteuerung zu ermöglichen wurde der Audioausgang eines konventionellen PCs zweckentfremdet (Abb. 4-20). Mittels einer geeigneten Software (Goldwave 5.10, [www.goldwave.com](http://www.goldwave.com)) können beliebige Pulsmuster (als WAV Datei) erzeugt werden, die dann über einen leistungsfähigen Audioverstärker (200 Watt) die Mikrostimulationsspule ansteuern. Der Audioverstärker benötigt eine Mindestimpedanz von 4  $\Omega$ .



**Abb. 4-20: Konzept des „Audio-Stimulators“:** Aufgrund der geringen Energien zur Ansteuerung der Mikrospule können mit einem einfachen Soundprogramm beliebige Stimulationsprotokolle vorgegeben werden, die über einen geeigneten Audioverstärker in die Mikrospule gespeist werden.

### 4.1.5 Entwicklung der flussgeführten Mikrospule

Zunächst wurden anhand einer analytischen Abschätzung eines einfachen Modells der Miniaturspule die Eckparameter (Geometrie, notwendiger Spulenstrom, etc.) festgelegt. Anschließend wurde diese grobe Abschätzung anhand von numerischer Feldsimulation optimiert, d.h. der Spulenkörper und das flussführende Medium wurden hinsichtlich Tiefenreichweite und maximaler Feldstärke definiert. Nachdem die charakteristischen Parameter der Spule festgelegt wurden, wurde anhand realistischer Parameter überprüft, ob die Erwärmung und die Verlustleistung der Miniaturspule innerhalb der tolerierbaren Grenzen liegen. Parallel zu diesen Entwicklungsschritten wurde eine möglichst einfache Ansteuerungslösung dimensioniert, mit der die Spule effizient und flexibel mit verschiedenen geformten Spannungsimpulsen gespeist werden konnte [Zantow 2006].

#### 4.1.5.1 Pflichtenheft der Mikrospule

- **Fokalität:** Ein Areal von  $600\ \mu\text{m}$  auf  $600\ \mu\text{m}$  soll stimuliert werden.
- **Tiefenreichweite:** Da die Nervenzellkulturen lediglich eine Fläche von etwa  $10\ \text{mm}^2$ , eine Dicke von  $5\text{-}10\ \mu\text{m}$  und keine abschirmenden Knochen- und Gewebestrukturen haben, sind keine derart großen Eindringtiefen wie bei der TMS am menschlichen Schädel (ca.  $3\text{-}4\ \text{cm}$ ) erforderlich. Es sollten dennoch in einer Tiefe im  $\mu\text{m}$  Bereich eine magnetische Flussdichte von mind.  $0,5\ \text{Tesla}$  erreicht werden.
- **Impedanz:** Da es sich bei der Versorgung der Mikrospule um keinen Schwingkreis wie bei der Humanapplikation der Magnetstimulation handelt, sind nicht wie bisher

strikte Anforderungen an die Induktivität der Stimulationsspule gestellt. Vielmehr benötigt die Mikrosppule eine bestimmte Impedanz, die sich nach den Mindestanforderungen des jeweiligen Verstärkers richtet.

#### 4.1.5.2 Physikalisches Prinzip der Flussführung

Magnetköpfe sowie Tonköpfe arbeiten alle nach dem gleichen physikalischen Prinzip. Der in der Spule fließende Strom wird in ein magnetisches Feld umgewandelt. Dieses Feld wird durch ferromagnetische Materialien (Flussführung) verstärkt und geführt. Die Verstärkung des Magnetfeldes funktioniert nur bis zur Sättigungsflussdichte des Materials, die bei etwa 1 bis 2 Tesla liegt. Das austretende Magnetfeld ist umso stärker, je größer der elektrische Strom und je kleiner der Luftspalt ist. Als Faustregel für die Tiefenreichweite des Magnetfeldes gilt die halbe Spaltweite  $d/2$  (Abb. 4-21).

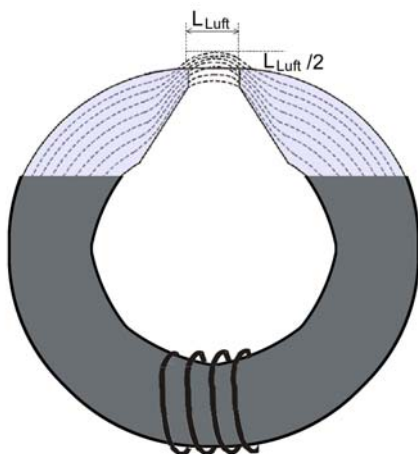


Abb. 4-21: Faustregel für die Tiefenreichweite des Magnetfeldes: Eindringtiefe = halbe Spaltweite  $d/2$

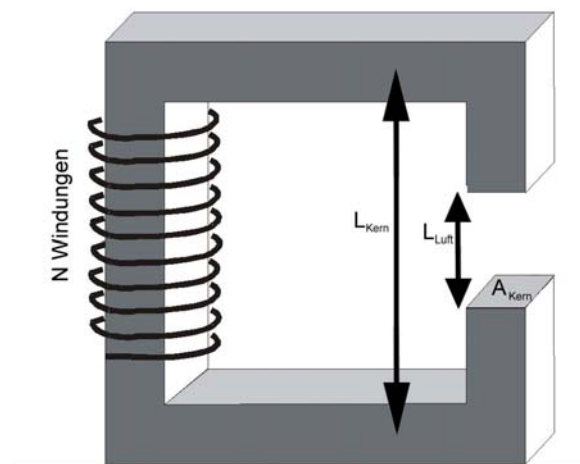


Abb. 4-22: Schematische Skizze der flussgeführten Spule

Zunächst soll abgeschätzt werden, welche Stromstärke bei vorgegebener Windungszahl nötig ist, um in der Miniaturspule bzw. in deren Luftspalt ein Magnetfeld von 1 Tesla zu erzeugen.

Für das Produkt aus Windungszahl  $N$  und Stromstärke  $I$  gilt:

$$N \cdot I = \Theta \quad \text{und} \quad \Theta = \Phi \cdot R_m = \Phi \cdot \left( \frac{l_{Kern}}{\mu_{Kern} \cdot A} + \frac{l_{Luft}}{\mu_{Luft} \cdot A} \right) \quad \text{Formel 4-9}$$

wobei  $\Phi$  den magnetischen Fluss,  $\Theta$  die Durchflutung (auch magnetische Spannung genannt),  $\mu$  die Permeabilität des Materials ist und  $A$  die als konstant angenommene

Querschnittsfläche des Spulenkerns bezeichnen. Die Terme  $\frac{l_{Kern}}{\mu_{Kern} \cdot A}$  und  $\frac{l_{Luft}}{\mu_{Luft} \cdot A}$  sind die magnetischen Widerstände des Kerns bzw. des Luftspaltes und werden auch mit  $R_{m\_Kern}$  und  $R_{m\_Luft}$  abgekürzt.

Da der Ring aus einem ferromagnetischen Material ( $\mu_{Kern} \gg 1$ ) ist, fällt hier kaum eine magnetische Spannung ab, der magnetische Widerstand des Spulenkerns kann näherungsweise als  $R_{m\_Kern} = 0$  angenommen werden. Somit gilt näherungsweise für die magnetische Feldstärke bzw. Flussdichte im Spalt:

$$H_{Spalt} = \frac{N \cdot I}{l_{Luft}}, \quad B_{Spalt} = \mu_{Luft} \frac{N \cdot I}{l_{Luft}} \quad \text{Formel 4-10}$$

#### 4.1.5.3 Material des Spulenkerns - Weichmagnetische Kobalt-Eisen Legierung

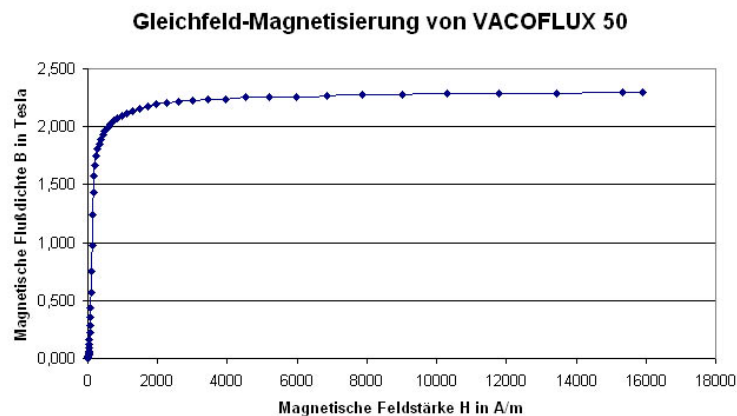


Abb. 4-23: Kennlinie der weichmagnetischen Legierung Vacuflux 50

Weichmagnetische Legierungen auf der Basis von 50% Kobalt, 50% Eisen haben wegen ihrer sehr hohen Sättigungspolarisation seit mehreren Jahrzehnten eine herausragende Bedeutung. Diese Legierungen finden in der Motorenindustrie und Aktuatortechnik zunehmend Anwendung; denn die Forderung nach Miniaturisierung der Bauteile bei gleichzeitig höchster Kraftentfaltung und geringen Ummagnetisierungsverlusten wächst.

Die Kobalt-Eisen-Legierungen *Vacuflux 48* und *Vacuflux 50* der Firma Vacuumschmelze besitzen mit 2,35T die höchste Sättigungspolarisation und übertreffen damit alle bekannten weichmagnetischen Werkstoffe (Abb. 4-23).

Neben hervorragenden weichmagnetischen Eigenschaften kombiniert mit guten mechanischen Eigenschaften besitzen die Kobalt-Eisen-Legierungen ein enormes Anwendungspotenzial bei höheren Temperaturen.

**Tabelle 4-1: Lieferform der Halbzeuge**

Material	Banddicke in mm						
	1,5-2,0	0,5-1,0	0,35	0,2	0,1	0,05	0,025
	Bandbreite in mm						
VACOFLUX 48	235	235	235	210	200	200	200
VACOFLUX 50	235	235	235	210	200	200	200
VACOFLUX 17	300	270	270	260	250	250	250

Vorgefertigte Rohmaterialformen so genannte Halbzeuge sind in den verschiedensten Formen lieferbar: als Bänder, Streifen, Brammen, Platten, Profile, Stäbe oder Drähte. Für den Spulenkern der Stimulationsspule wurden vorgeglühte Bleche mit einer Banddicke von 0,2 mm und einer Bandbreite von 210 mm ausgewählt. Der Glühvorgang ist von entscheidender Bedeutung um die weichmagnetischen Eigenschaften der Bleche zu gewährleisten.

#### 4.1.5.4 Numerische Feldrechnung

Anhand der analytisch ermittelten Parameter konnte eine erste Version der flussgeführten Spule in einem Computermodell beschrieben und anhand der Feldrechnung ihre elektromagnetischen Felder simuliert werden. Durch zahlreiche Iterationsschritte wurde eine optimale Spulenform gefunden. Entscheidende Parameter für die Optimierung waren Stromstärke, Windungszahl, relative Permeabilität, die Abmessungen des Spulenkerns aus der ersten Abschätzung, sowie die Geometrievorgaben der Zell-Chip-Kammer. Der ferromagnetische Spulenkern aus Vacuflux soll die Feldenergie möglichst verlustfrei zu den Spitzen führen. Das Material wird somit nahe seiner Maximalflussdichte beansprucht, welches bei der Simulation unter Berücksichtigung der nichtlinearen Materialkennlinie durchzuführen ist. Ziel der numerischen Simulation war es, eine Tiefenreichweite von ca. 400 µm zu erreichen mit einer Flussdichte von 0,5 Tesla. Gleichzeitig mußte auf ein sehr geringes Streufeld geachtet werden, um ein möglichst klar definiertes Gebiet der Zellen zu reizen.



## Dimensionierung des Spulenkerns

Zunächst wurde eine einfache Geometrie der flussgeführten Spule implementiert (gemäß Abb. 4-22). Erstes Entwicklungsziel war es die Tiefenreichweite, die sonst nach der Faustregel der halben Spaltweite definiert ist, zu erhöhen. Hierzu wurden die unteren Schenkel des Spulenkörpers schräg gestellt.

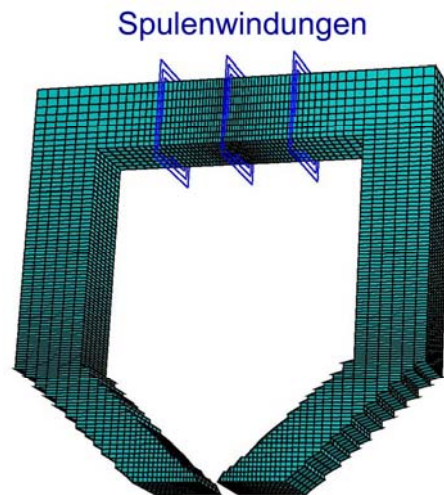


Abb. 4-24: Schrägstellung der unteren Schenkel bewirkt Erhöhung der Tiefenreichweite

Um die verschiedenen Geometrien zu evaluieren, wurde eine Schnittlinie in das Simulationsmodell gelegt (B-Feld Linie in Abb. 4-25). Bei Betrachtung des magnetischen Flusses entlang dieser Kennlinie konnten zwei wichtige Parameter untersucht werden:

- die Sättigungsflussdichte im Material (Abb. 4-26 rot)
- die Flussdichte im Spalt und dessen Tiefenreichweite (Abb. 4-26 grün)

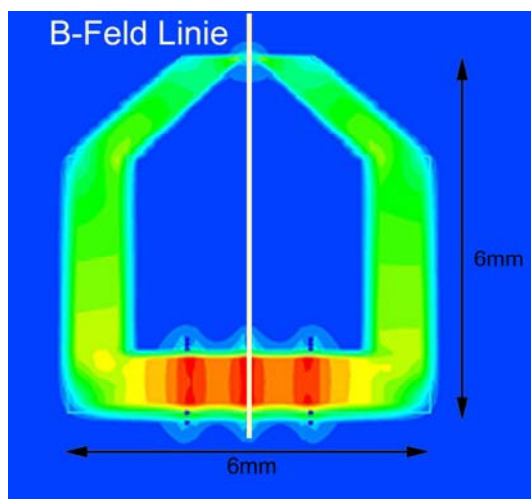


Abb. 4-25: Kennlinie „B-Feld-Linie“ zur Untersuchung der ersten Geometrie.

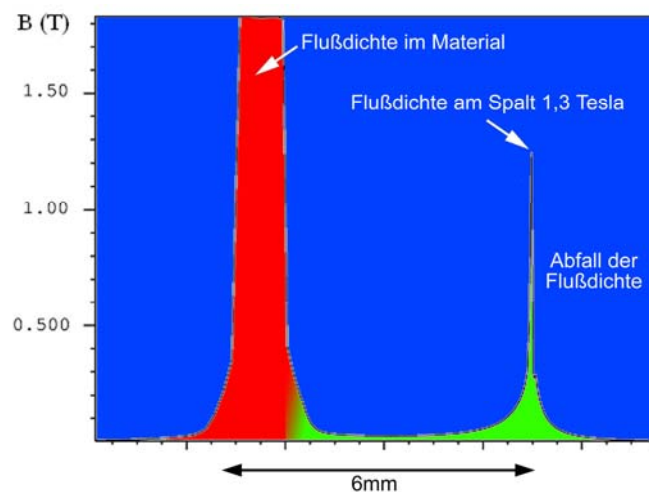


Abb. 4-26: Der magnetische Fluss entlang der Kennlinie; in rot die Sättigungsflussdichte im Material, in grün die Flussdichte im Spalt.

Es folgten weitere Iterationsschritte, bei denen die Schenkellängen, -dicken variiert und die Geometrie verfeinert wurden, um eine optimale Geometrie des Spulenkörpers zu finden.

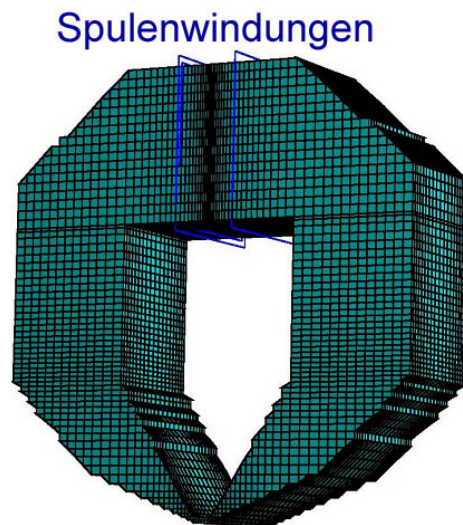


Abb. 4-27: Optimierte Bauform des Spulenkerns

Zusätzliche Optimierungskriterien waren:

- gleichmäßiges Sättigungsverhalten im Spulenkern (Abb. 4-28)
- eine Tiefenreichweite von 0,5 mm (Abb. 4-29)
- eine magnetische Flussdichte von 1 Tesla im Spalt (Abb. 4-29)

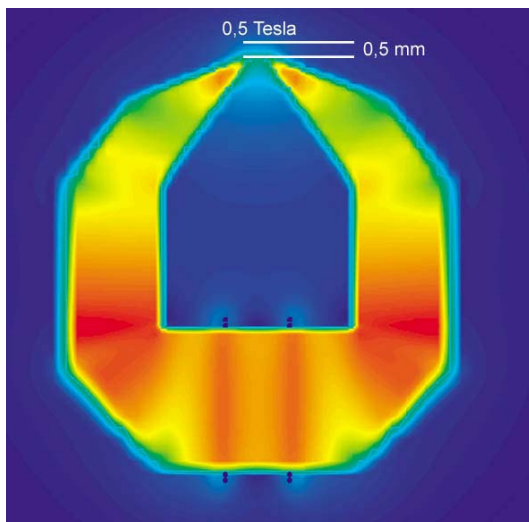


Abb. 4-28: Gleichmäßiges Sättigungsverhalten im Spulenkern

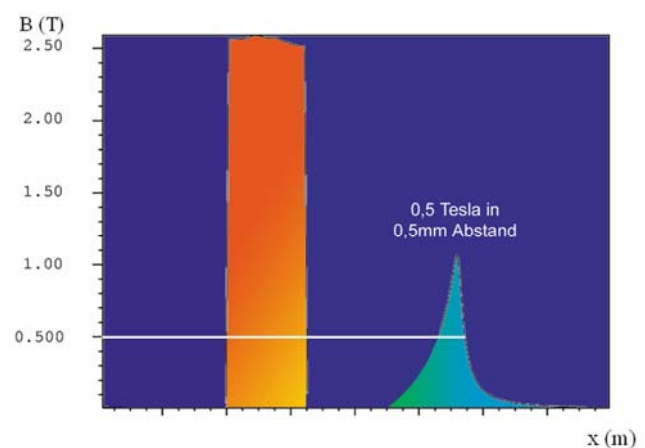


Abb. 4-29: Der magnetische Fluss entlang der Kennlinie; in rot die Sättigungsflussdichte im Material, in blau die Flussdichte im Spalt.

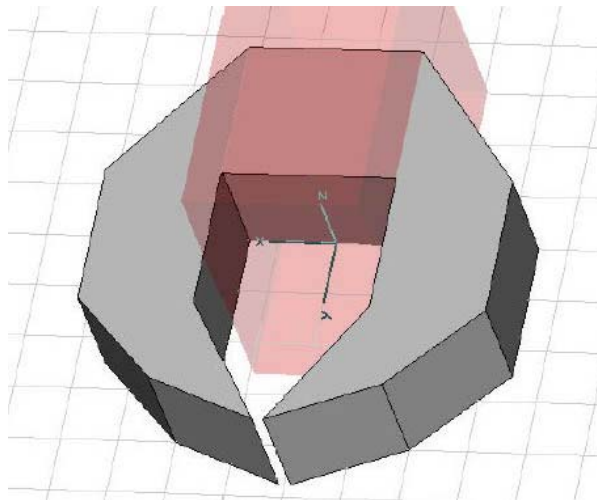
Insbesondere die für die späteren Versuche nötige Tiefenreichweite lässt sich nur in gewissen Grenzen herstellen, da der schnelle Abfall des Magnetfeldes nach außen unver-

meidbar ist. Mit der Variation der Form und der Breite des Luftspaltes, sowie der Dicke und Form des Materials konnten jedoch deutliche Verbesserungen bzgl. Stärke und Verteilung des Magnetfeldes erzielt werden.

### ***Variante der Miniaturspule für Tierexperimente***

Nicht nur die in-vitro Untersuchung des Wirkmechanismus der Magnetstimulation an einzelnen Nervenzellen, sondern auch die in-vivo Untersuchung an Nervensträngen von Säugetieren ist höchst interessant. In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kaspar Matiasek (Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München) wurden erste Tierexperimente mit den flussgeführten Spulen durchgeführt. Parallel zur Entwicklung der Mikrospulen wurde eine um den Faktor 10 skalierte, größere Bauform untersucht und gefertigt. Im Folgenden wird die Terminologie „Mikrospule“ für die kleinere Spule verwendet, der Name „Miniaturspule“ bezeichnet die größere Spule.

Zur Simulation der Mikro- und Miniaturspule und zur Berechnung der magnetischen und der elektrischen Felder wurde eine parametrisierte Spule im Simulationsprogramm EM-Studio 2.0 der Firma CST konstruiert (Abb. 4-30). Hierzu wurde erst der Spulenkern anhand der Konstruktionszeichnung gezeichnet und anschließend die Wicklung unter Annahme, dass sie zwei Drittel des Innenraums füllt, ergänzt. Damit sowohl Mikro-, als auch Miniaturspule simuliert werden können, lässt sich über ‚*Faktor*‘ in den Parametereinstellungen ein Skalierungsfaktor für alle drei Raumdimensionen einstellen. Hierbei steht ein *Faktor* = 1 für die Mikrospule bzw. die Einheit mm, ein *Faktor* = 10 für die Minispule, bzw. für die Einheit cm. Außerdem lässt sich, da die Mikrospulen sowohl mit einer Spaltweite von 0,2mm, als auch 0,6mm vorhanden sind, über ‚*Abstand*‘ der Zwischenraum zwischen den Spitzen ändern. Hierbei wird auch der *Faktor* mitberücksichtigt. Als Material des Spulenkerns dient die Einstellung ‚*Vacoflux 48*‘ mit einem  $\mu$  von 20000. Über *Type nonlinear* lässt sich, aber nur bei magnetostatischen Berechnungen, die Sättigungspolarisation des Spulenkerns berücksichtigen. Bei der Spulenwicklung *Coil1* lässt sich über die Größen *Current* und *Turns* der Spulenstrom sowie die Anzahl der Windungen angeben. Bei den Berechnungen der Mikrospulen wurde ein Strom von 4A und 100 Windungen eingegeben. Über *Frequency* muss noch für Low-Frequency-Berechnungen die Frequenz angegeben werden, in diesem Fall wurde mit 1kHz gerechnet. Als Randbedingungen bzw. *Boundary Conditions* wird auf jeder Seite *electric* ( $E_t = 0$ ) gewählt, was tangentiale elektrische Felder und normale magnetische Felder gleich Null setzt (Kapitel 3.2 Numerische Methoden).



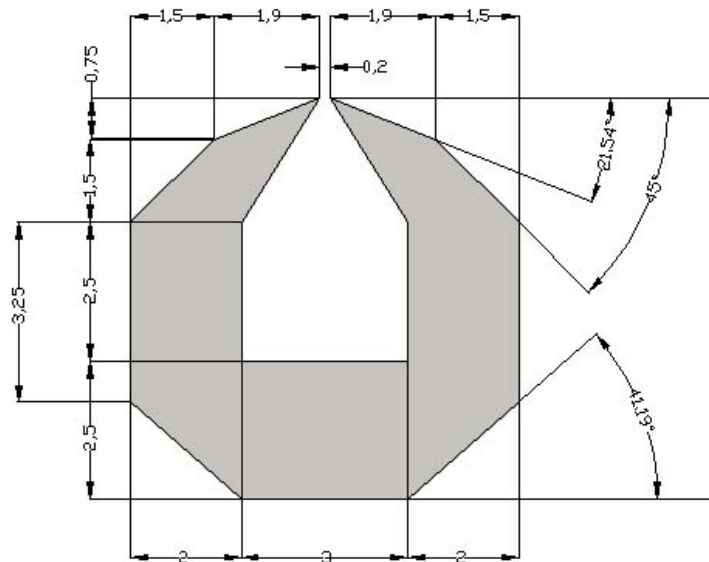
**Abb. 4-30: Parametrisierte flussgeführte Spule für die zwei Versionen „Mikrospule“ und „Miniaturspule“**

Zur Darstellung des Feldverlaufs an der Spitze der Spule wurden anschließend Kurven in x- und y-Richtung und in verschiedenen Abständen von der Spitze eingezeichnet. Außerdem wurden noch zusätzliche Elemente im Bereich der Spitze bzw. im erwarteten Stimulationsbereich eingefügt, um hier die Rechengenauigkeit zu erhöhen.

**Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Feldrechenparameter**

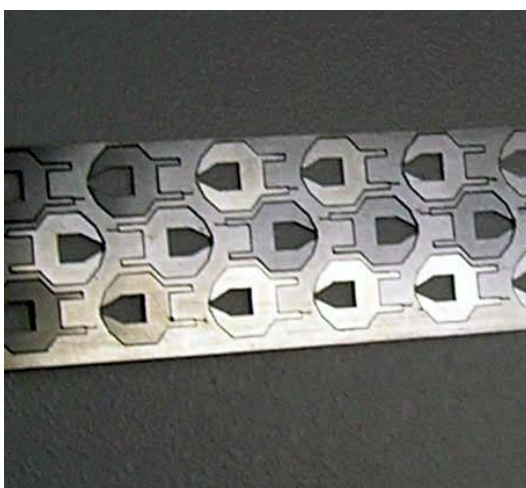
Modul	Electrostatics
Variable „Faktor“	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: Mikrospule, Einheit mm</li> <li>• 10: Minispule, Einheit cm</li> </ul>
Variable „Abstand“	Spaltweite 0,2 bzw. 0,6 mm
Material	Vacoflux 48
nichtlinear	magnetostatische Rechnung mit B-H-Kurve
anisotrop	Low-Frequency Berechnung
$\mu$	20.000
Dicke des Spulenkörper	20 Einheiten, Z = 1 (Mitte der Mikrospule) Z=10 (Mitte der Miniaturspule)
Leiter	
Stromstärke	4A (Mikrospule),
Windungen	100 (Mikrospule), 37 (Mikro real)
Frequenz	1000Hz
Randbedingungen	Electric ( $E_t = 0$ )
Anzahl der Elemente	227772

### 4.1.6 Konstruktion der Spulen



**Abb. 4-31: Konstruktionszeichnung des Spulenkörpers. Einheiten in mm (Mikrospule) bzw. cm (Miniaturspule)**

Die äußerst filigrane Struktur der Spulen wurde per Laserschnitt gefertigt (Firma ALL Lasertechnik in München). Die Spulenkörper aus dem hochpermeablen Material Vacuflux wurden in 0,2 mm dicken Einzel-Blechen angeliefert und mussten zunächst ausgestanzt, mit Isopropanol gereinigt und dann verklebt werden.

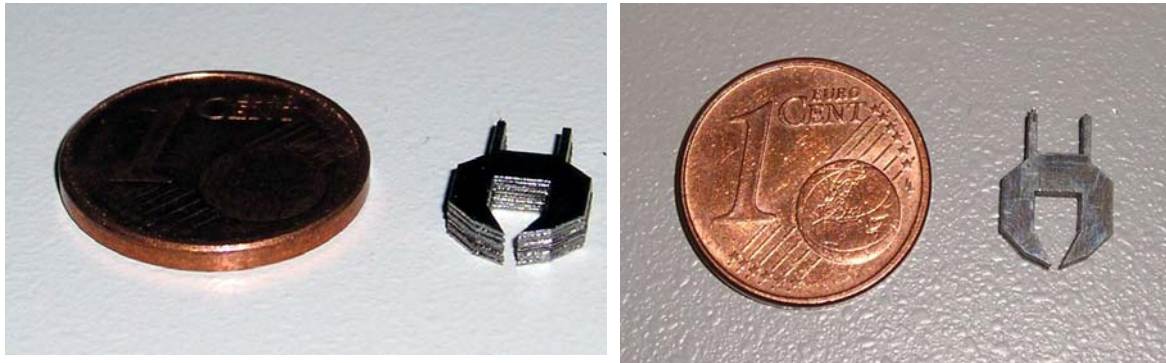


**Abb. 4-32: Der Vacuflux-Streifen mit teilweise halb bzw. ganz ausgestanzten Spulenkörper-Blechen**



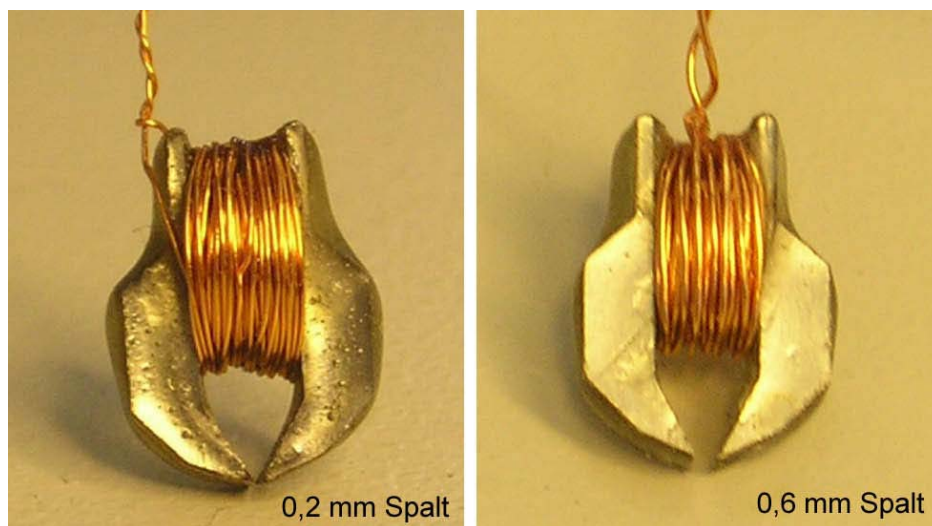
**Abb. 4-33: Ausgestanzte Spulenkörper-Bleche mit 0,2mm breitem Luftspalt. Die zwei zusätzlichen dünnen Stegen dienen zur Stabilisierung der Leiterwicklungen.**

Um die einzelnen Schichten des Blechpaketes zu verkleben, wurde ein spezieller Metall-Kleber (Cyanolit) verwendet, der eine etwas längere Verarbeitungszeit als beispielsweise ein Sekundenkleber bietet. Um eine Gesamthöhe der Spulen von 2 mm zu erreichen, wurden jeweils 9 Bleche à 0,2 mm verklebt, die zusammen mit dem verarbeiteten Kleber dann eine Dicke von 2 mm ergaben.



**Abb. 4-34: Die verklebten Vacuflux-Bleche mit 0,6 mm-Luftspalt ohne Isolierung des Epoxydharzklebers und ohne die Drahtwicklungen im Größenvergleich zu einem 1 Cent-Stück**

Um die verklebten Bleche noch weiter zu stabilisieren und gleichzeitig eine galvanische Isolation des Spulenkörpers gegen die Drahtwicklung zu erzielen, wurden die verklebten Bleche anschließend mit einem Epoxydharz-Zweikomponentenkleber ummantelt und für 24 Stunden getrocknet.



**Abb. 4-35: Spule mit Kleber-Isolation, 0,2 mm Luftspalt, 0,15 mm Draht, 100 Windungen; 164,8 $\mu$ H**

**Abb. 4-36: gerade Spule mit Kleber-Isolation, 0,6 mm Luftspalt, 0,22 mm Draht und 37 Windungen; 23,9  $\mu$ H**

Zwei Ausführungen wurden gefertigt: Erstens zwei Spulen mit einem 0,6 mm breiten Luftspalt und zweitens zwei mit 0,2 mm-Spalt. Nun konnten die Drahtwicklungen (mit Hilfe von Sekundenkleber) angebracht werden, wobei bei den ersten beiden Spulen ein 0,15 mm dicker, lackierter Kupferdraht verwendet wurde, da bei der geschätzten Zahl von 100 benötigten Windungen Platz sparend gearbeitet werden musste.

Erste Induktivitätsmessungen der Spulen mit 100 Wicklungen zeigten jedoch, dass diese mit 120-150  $\mu\text{H}$  um einiges höher lagen als der geforderte Wert von 25  $\mu\text{H}$ . Diese Diskrepanz konnte dadurch erklärt werden, dass in den analytischen Abschätzungen über die erforderliche Anzahl der Windungen erstens von einer vom Draht umschlossenen Fläche von 1  $\text{mm}^2$  und zweitens von einer komplett ausfüllbaren Breite des Spulenkörpers im Bereich der Wicklungen ausgegangen wurde. Letztere Annahme entsprach aber wegen der zusätzlichen Isolation des Spulenkörpers, insbesondere im Bereich der Drahtwicklungen, nicht der Realität, so dass eine grob abschätzbare, durchschnittliche umwickelte Fläche von ca. 5-6  $\text{mm}^2$  zu berücksichtigen war. Da nun mit abnehmender Windungszahl diese umschlossene Fläche kleiner wurde, wurde die ursprünglich geschätzte Windungszahl auf 30 korrigiert. Mit dieser Windungszahl konnten die Induktivitäten um die 15-17  $\mu\text{H}$  erreicht werden.

Die bereits erwähnte Miniaturspule für den Einsatz in Tierexperimenten wurde ebenfalls per Laserschnitt gefertigt und zu einem Blechpaket verklebt. Eine Ansteuerung dieser Miniaturspule mit einem konventionellen Analogverstärker mittlerer Leistung ist aufgrund der höher benötigten Ströme nicht mehr möglich. Die Spule besitzt einen Luftspalt von 2mm, eine Windungszahl von 16, einen elektrischen Widerstand von 1,67 $\Omega$  und eine Induktivität von 23,3 $\mu\text{H}$ .

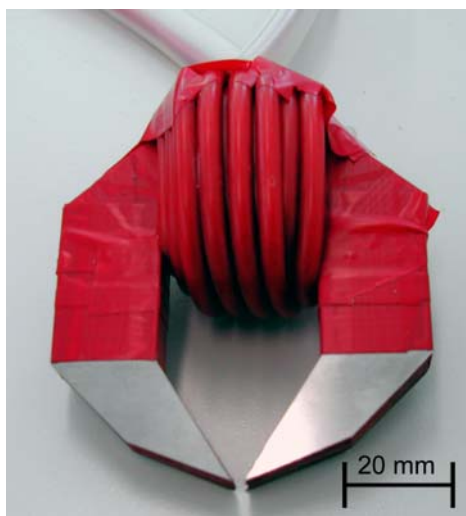


Abb. 4-37: Die Miniaturspule für Tierexperimente

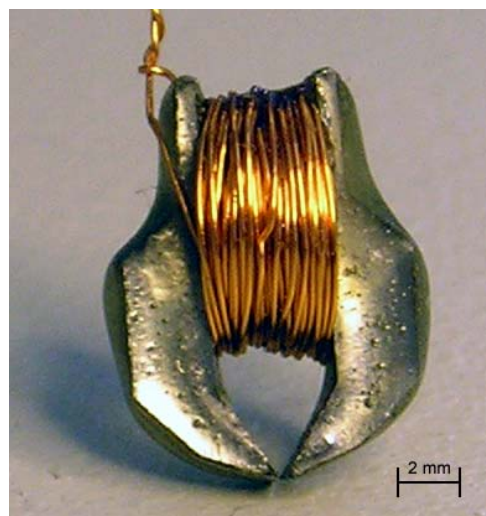


Abb. 4-38: Die Mikrospule für Zellstimulation

Aufgrund der filigranen Struktur der Mikrostimulationsspule (Abb. 4-38) konnten nur drei der insgesamt sieben gefertigten Spulen verwendet werden. Das dies abzusehen war wurde bereits zu Beginn ein gewisser Ausschuss mit berechnet. Von den einsatzbereiten Mikrospulen besitzen zwei (Flux 03 und Flux 04) eine Spaltweite von 0,6mm und eine (Flux 05) eine Spaltweite von 0,2 mm. Die für die Tierexperimente gefertigte Miniaturspule (Abb. 4-37:) weist eine Spaltweite von 2mm auf. Eine Übersicht der gefertigten Spulen zeigt Tabelle 4-3.

**Tabelle 4-3: Übersicht der gefertigten flussgeführten Spulen**

<b>Spule</b>	<b>Spaltweite</b>	<b>Lagen</b>	<b>Windungen</b>	<b>Induktivität</b>
Flux 03 (Gérard)	0,6 mm	9	100	143 $\mu$ H
Flux 04 (Grand Manier)	0,6 mm	10	35	23,9 $\mu$ H
Flux 05 (Monique)	0,2 mm	9	37	24,7 $\mu$ H
Miniaturspule	2 mm	11	16	23,3 $\mu$ H



## 4.2 Spulenarray für die Neurowissenschaft

Die Stimulation bestimmter Hirnregionen mit Hilfe von außen am Kopf anliegenden Stimulationsspulen ermöglicht das Auslösen bestimmter körperlicher Funktionen. Hiermit kann insbesondere die Lage und die Funktion motorischer und sensorischer Hirnareale und deren Interaktion am Menschen problemlos nicht-invasiv und schmerzfrei untersucht werden. Ziel dieses Teilprojektes war es, diese Methode dadurch entscheidend zu verbessern, dass der Ort der Stimulation durch die Weiterentwicklung fokaler Magnetspulen sehr viel genauer und fokussierter dimensioniert werden kann. Hierzu sollte ein hochfokales Spulenarray entwickelt und in einem Neuronavigationssystem integriert werden. Durch die biomagnetische Feldrechnung kann die patienten-spezifische Wirkung der jeweiligen Stimulationsspule bestimmt werden. Dieser Stimulationsort soll dann auf eine Online-Darstellung der Hirnrinde, die auf einem Magnetresonanz-Datensatz für den jeweiligen Probanden basiert, projiziert werden.

Bei diesem Projekt handelt es sich um ein interdisziplinäres Verbundprojekt „Einsatz der multifokalen transkraniellen Magnetstimulation zur Charakterisierung ‚degenerierter‘ motorischer und semantischer Repräsentationen im menschlichen Gehirn“, gefördert durch die Volkswagenstiftung (AZ I/79 932). Projektteilnehmer waren Prof. Siebner (Neurologische Uniklinik Kiel), Dr. Weyh (Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TUM), Prof. Friston (Neurologische Uniklinik London), Dr. Rushworth (Institute für Experimentelle Psychologie, University of Oxford), Prof. Price (Neurologische Uniklinik London) und Prof. Rothwell (Neurologische Uniklinik London).

### 4.2.1 Einsatz in den kognitiven Neurowissenschaften

Eine multifokale Spule soll die Anwendungsmöglichkeiten der Magnetstimulation erweitern. Entwicklungsziel ist ein Spulenarray, bestehend aus vier hochfokalen Diagnosespulen, die bis zu vier Areale im Gehirn gleichzeitig beeinflussen kann (Abb. 4-40). So kann die kognitive Organisationsfähigkeit des Gehirns mittels der TMS erstmalig untersucht werden. Herkömmliche Stimulationsspulen sind aufgrund ihrer geometrischen Ausdehnung (100 auf 200 mm<sup>2</sup>) nicht geeignet, um bis zu vier nahe beieinander liegende Gehirnarealen gleichzeitig zu stimulieren (Abb. 4-39).



**Abb. 4-39: Herkömmliche fokale Stimulationsspule; für die Stimulation zweier benachbarter Areale völlig ungeeignet.**



**Abb. 4-40: Projektiertes Spulenarray, bestehend aus zwei Spulen pro Hemisphäre, für die multifokale Stimulation.**

In Zusammenarbeit mit dem Neurologen Prof. Hartwig Siebner der Universität Kiel soll die Spulenmatrix in Kombination mit der funktionellen Bildgebung für die Kognitionsforschung eingesetzt werden. Mit dem Begriff Kognition werden solche Prozesse bezeichnet, die auf der Grundlage der Leistungsfähigkeit des Gehirns auf überwiegend intellektuelle, verstandesmäßige Wahrnehmungen und Erkenntnisse bezogen sind, also "Lernfähigkeit" im umfassenden Sinne.

Zu den kognitiven Fähigkeiten eines Menschen zählen zum Beispiel:

- Aufmerksamkeit
- Wahrnehmungsfähigkeit
- Erkenntnisfähigkeit
- Schlussfolgerung
- Entscheidungsfindung
- Erinnerung / Merkfähigkeit
- Lernfähigkeit
- Abstraktionsvermögen
- Rationalität

Das Phänomen der neuronalen Adaptivität und Plastizität, das für unterschiedlichste Bereiche der kognitiven Neurowissenschaften Bedeutung hat, bezeichnet den Mechanismus, der für die Fähigkeit des Gehirns zu lernen und zur Ausbildung eines Kurz- oder Langzeit-

gedächtnisses unerlässlich ist. Adaptive Veränderungen sind aber auch eine wichtige Voraussetzung für die Fähigkeit des Gehirns, sich zu reorganisieren oder ausgefallene Leistungen zu kompensieren. Diese dynamische Anpassungsfähigkeit des Gehirns ist nach einem Schlaganfall ersichtlich: obwohl funktionelle Bereiche im Gehirn stark in ihrer Funktion beeinträchtigt sind oder gar zerstört sind, ist das Gehirn in der Lage die Steuerung einer zunächst gelähmten Hand wieder zu erlernen, indem andere Gehirnbereiche diese Funktion übernehmen.

Es gehört zu den großen Herausforderungen der aktuellen neurowissenschaftlichen Forschung, die diesen Prozessen zu Grunde liegenden Mechanismen zu verstehen, und die komplexen Zusammenhänge, die von einem veränderten Aktivierungsmuster von Neuronen zu definierten kognitiven Leistungen führen, aufzuklären.

## 4.2.2 Pflichtenheft der Spulenmatrix

Zum Zeitpunkt der Antragsstellung bei der VW-Drittmittelstiftung im Jahre 2003 wurde das Konzept der flussgeführten Spule anvisiert. In der Literatur herrschte allgemeiner Konsens über den Wirkmechanismus der Magnetstimulation: speziell bei der transkraniellen Magnetstimulation wurde der Gradient des elektrischen Feldes als Reizparameter betrachtet. Aufgrund der parallel durchgeführten Grundlagenforschung konnten grundlegende Erkenntnisse zum Wirkmechanismus der magnetischen Stimulation gewonnen werden (Kapitel 4.1 Mikroschulen für die Grundlagenforschung und Kapitel 4.3.1 In-vitro Experimente an Zelllinien). Für eine erfolgreiche Stimulation ist nicht nur der Gradient des elektrischen Feldes ausschlaggebend, vielmehr kann postuliert werden, dass eine geeignete Kombination aus Absolutwert des elektrischen Feldes und dessen Gradient zu wählen ist.

Das neue Ziel war es nun, aus diesen Erkenntnissen und mit Hilfe der numerischen Feldrechnung eine Spulenmatrix zu entwickeln, die zwei Areale (auf beiden Hemisphären des Gehirns) im Abstand von 2 cm erfolgreich stimulieren kann. Die oberste Priorität während der Entwicklung und später während der Umsetzung in ein zertifiziertes Produkt lag stets bei der Patienten- und Anwendersicherheit. Somit wurde die Entwicklung und Konstruktion der Stimulationsspule stets unter Berücksichtigung des gültigen Medizinproduktgesetzes durchgeführt.

### Pflichtenheft Diagnosespule

- **Fokalität:** 2 benachbarte Areale die mindestens 2 cm voneinander entfernt sind, müssen gleichzeitig stimuliert werden können.

- **Abmessung:** Das Grunddesign entspricht dem der Doppelspule. Die maximale Fläche jedes Einzelflügels soll in etwa 4,5 cm auf 4,5 cm betragen, die Höhe der Spule spielt eine untergeordnete Rolle.
- **Griff:** Gewünscht ist ein „Stempeldesign“, d.h. der Spulengriff soll im Lot zur Spulenfläche montiert werden. Somit hat man bei der Positionierung mehr Möglichkeiten, die Spulen auszurichten ohne dass sich die Griffe behindern. Der Platzbedarf zur Fertigung (Anschluss Hf-Litze an das Koaxialspulenkabel) liegt bei mindestens 25mm Griff-Durchmesser.
- **Effizienz:** Mit einer Stimulatorintensität von 80% Output soll es möglich sein 110% der motorischen Ruheschwelle eines Standardpatienten zu erreichen.
- **Gehäuse:** Das Gehäuse muss die Anforderungen des Medizinproduktgesetzes hinsichtlich Materialverträglichkeit, Wischfestigkeit, Desinfektionsfähigkeit und Biokompatibilität Stand halten.
- **Spannungsfestigkeit:** Die Isolation der Spule muss einer Betriebsspannung von 2,2 kV tragen, zudem ist eine einmalige Prüfspannung von ca. 10 kV erforderlich.
- **Thermische Anforderung:** Die Betriebstemperatur liegt im Bereich von 20°C bis 41°C. Erhitzt die Stimulationsspule über 41°C, so wird die Pulsabgabe vom Stimulator gesperrt. In der Regel „überschwingt“ die Spule nach dem Abschalten noch auf ca. 50°C. Um die Spulen schnell wieder einsatzfähig zu machen, werden diese vom Anwender gelegentlich im Kühlfach gekühlt. Die extremen Belastungswerte liegen also im Bereich von -20°C bis +50°C.
- **Mechanische Anforderung:** Der Spulenkern muss der schlagartigen Belastung durch die auftretenden Leiterkräfte (hörbar durch lautes Knattern) Stand halten. Ein stabiler Kern wie z.B. Novotex, ein glasfaserverstärkter Kunststoff ist zu wählen. Gleichzeitig ist auf eine gute Verarbeitbarkeit des Materials zu achten, da ggf. komplizierte Leiterführungen gewünscht sind.

### 4.2.3 Entwicklung eines dezentralen Spulendesigns

Wie bereits oben (Kapitel 4.1.4.3 Problematik der Spulenskalierung) dargestellt, können Spulen nicht beliebig klein skaliert werden. Mit Hilfe der numerischen Simulation wurden diverse Leitergeometrien untersucht, die potentiell für eine Spulenmatrix in Frage kämen. Ziel war den Fokuspunkt an den Rand der Spule zu ziehen, um eine technisch machbare Lösung der geforderten Spulenmatrix zu finden.

### 4.2.3.1 Konzept des Spulenarrays

Herkömmliche Doppelspulen benutzen ein zentrales Wicklungsdesign, d.h. die einzelnen Windungen der Spule sind zentrisch um den Flügelmittelpunkt angeordnet (Abb. 4-41). Aus zahlreichen Vorversuchen von Dr. Thomas Weyh war bereits bekannt, dass die Fokalität einer Stimulationsspule anhand eines dezentralen Designs gesteigert werden kann (Abb. 4-42).



Abb. 4-41: Herkömmliches Wicklungsdesign

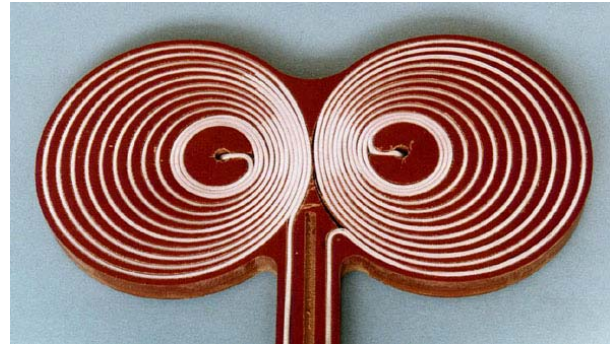


Abb. 4-42: Dezentrales Spulendesign

Anhand des dezentralen Spulendesigns (Abb. 4-42) kann im Vergleich zur zentralen Doppelspule (Abb. 4-41) eine bessere Fokalität der Stimulation erreicht werden. Die Absenkung der Stromdichte in den Außenbereichen von der Spulenmitte zum Rand reduziert zudem die Höhe der Nebenmaxima, die ggf. zu unerwünschten Stimulationsorten im Gewebe führen kann.

Die Idee war das dezentrale Wicklungsdesign zu verwenden, um den Wirkungsbereich der neuen Arrayspulen an einen Rand hin zu ziehen. Hierfür wurde zunächst in dem CAD Zeichenprogramm Autocad ein entsprechender Entwurf gezeichnet (Abb. 4-43).

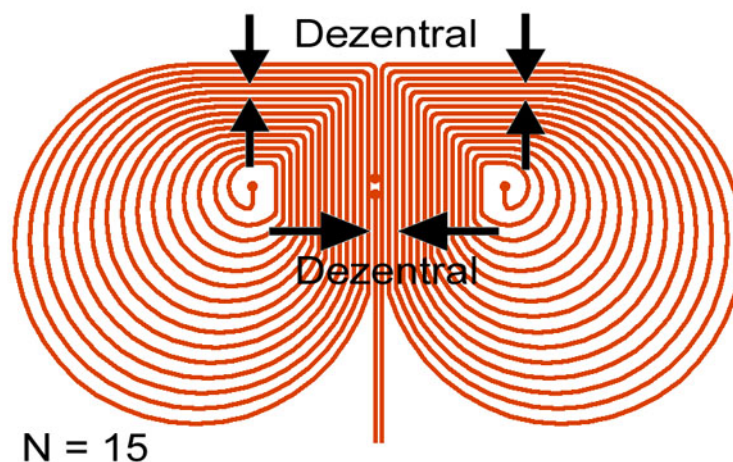


Abb. 4-43: Wicklungskonzept für das Spulenarray – die Leiter werden nicht nur zur Mitte hin gestaucht, sondern auch an den Rand der Spule. Um die Fokalität und den Feldgradienten weiterhin zu erhöhen, wird zudem ein Knick eingeführt.

Um die Anforderungen an die Spuleninduktivität zu wahren waren 15 Windungen notwendig. Die geometrischen Ausmessungen dieses Entwurfs stellten natürlich noch keine Verbesserung gegenüber einer herkömmlichen Doppelspule dar. Ziel war vorerst jedoch, die physiologische Charakteristik dieses Knick-Designs zu testen. Parallel wurde das Konzept mittels der numerischen Feldrechnung validiert.

### 4.2.3.2 Numerische Feldrechnung

Das neue Konzept des Knick-Designs wurde anhand des Softwarepaket EM Studio der Firma CST hinsichtlich seiner elektromagnetischen Felder hin untersucht. Zu Beginn wurde das template „low frequency“ gewählt, dies setzt automatisch die geometrischen Dimensionen auf mm, die Frequenz wird in kHz (Achtung bei der Eingabe im Solver beachten – hier schleichen sich schnell Bedienungsfehler ein, da man versehentlich mit MHz anstatt gewünschter kHz rechnet) angegeben. Die Randbedingungen werden mit „electric“ definiert und die Simulationsumgebung mit „normal“ (Kapitel 3.2 Numerische Methoden). Die in Autocad gezeichneten Konstruktionsdaten wurden anhand des Importmoduls direkt in den Preprozessor übernommen. Hierzu wurde in AutoCAD ein entsprechendes \*.dxf File generiert und mittels der Importfunktion von EM Studio als „Curve“ importiert. Erste Probleme traten bei der Importierung der Geometrie auf. Die Spirale enthielt unstetige Krümmungsradien an den Übergängen, d.h. es wurde keine vollständige Kurve geladen. Die AutoCAD Zeichnung musste hinsichtlich einer niedrigeren Spline-Ordnung und einer durchgehenden Konstruktion überarbeitet werden. Nach erfolgreicher Importierung wurde die „Curve“ zu einem „Current Path“ definiert (Abb. 4-44).

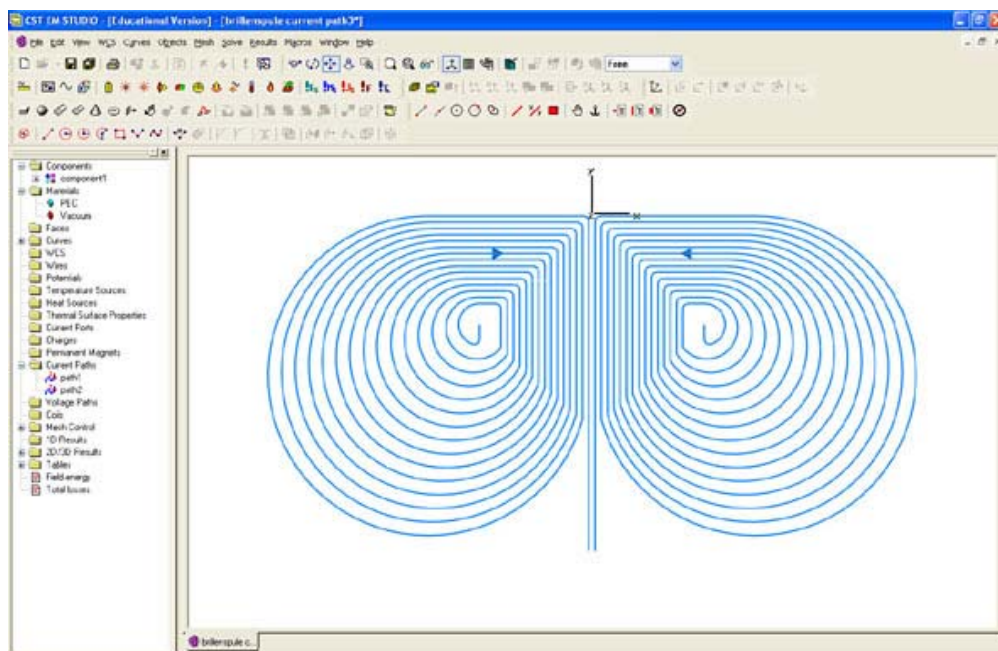
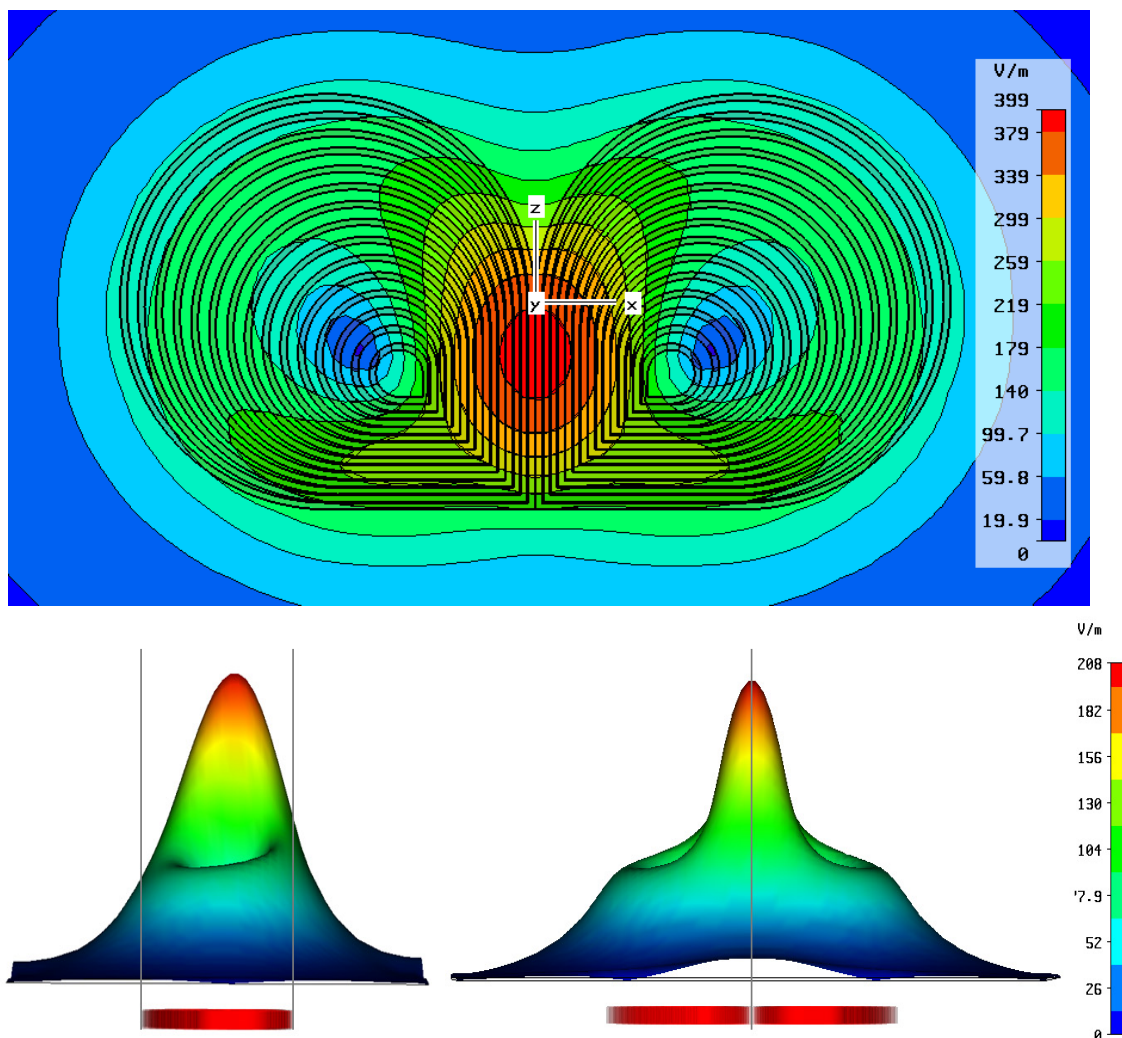


Abb. 4-44: Importierte Leitergeometrie des Knick-Designs mit der Windungszahl 15.

Da das Spulenarray im späteren klinischen Einsatz durch den Forschungsstimulator P-Stim 160 [Zantow 2006] verwendet wird, wurde die Erregerfrequenz abhängig von der jeweiligen Spuleninduktivität nach (Formel 4-11) berechnet.

$$f = 1/T = \frac{1}{2\pi\sqrt{L \cdot C}} \text{ mit } C=66\mu\text{F} \quad \text{Formel 4-11}$$

Je nach Windungszahl wurde die Induktivität und somit die Pulsfrequenz des Schwingkreises nach erfolgreicher Fertigung der jeweiligen Spule angepasst. So wurde beispielsweise die erste Testspule mit einer Windungszahl von 15 zunächst mit einer geschätzten Induktivität von  $15\mu\text{H}$  simuliert, bei späteren Messungen stellte sich eine reale Induktivität von  $26,3\mu\text{H}$  heraus.



**Abb. 4-45: Simulation der dezentralen Knick-Designs: Dargestellt ist das Histogramm des elektrischen Feldes E in V/m in einer Fläche parallel zur Spulenoberfläche. Ähnlich zum trogförmigen Feldverlauf der Doppelspule zeichnet sich dieses Design durch die gewünschte Verschiebung des Fokuspunktes an den Rand der Spule hin.**

Das Modell wurde mit 483210 meshcells (Finite Elemente) vernetzt und im Low frequency Solver (Frequenz im kHz Bereich) simuliert. Im Post Prozessor konnte das elektrische Feldprofil untersucht werden (Abb. 4-45).

Nach erfolgreichen physiologischen Experimenten (Kapitel 4.2.3.4. Physiologische Validierung) wurde die Windungszahl auf sieben verringert, um den geometrischen Anforderungen (maximale Gehäuseabmessung 45mm auf 90mm) gerecht zu werden. Um dennoch die Mindestinduktivität von  $10\mu\text{H}$ , bedingt durch Schwingkreisparameter des Forschungsstimulators P-Stim 160 zu erreichen, musste ein zweilagiges Design mit elektrisch seriell geschalteten Einzelspulen anvisiert werden. Da die Gesamthöhe der neuen Spulen für das Konzept des Spulenarray unbedeutend ist, konnte die Dicke der Spule variiert werden.

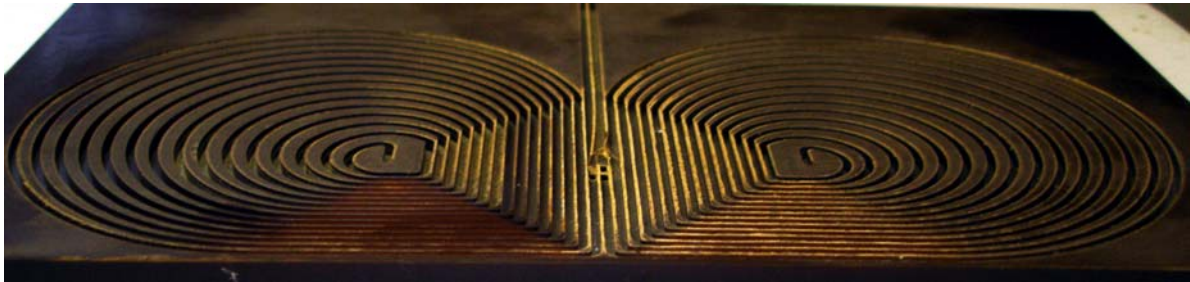
### 4.2.3.3 Konstruktion der ersten Testspule für physiologische Validierung

Im Gegensatz zu herkömmlichen Luftspulen, die eine zentrale Wicklung aufweisen, konnte das dezentrale Design mit zusätzlichem Knick nicht ohne Wickelkörper zur mechanischen Stabilität konstruiert werden. Die Führungslinien des Spulenleiters wurden zunächst in ein faserverstärktes Hartgewebematerial (Novotex) mittels CNC gefräst. Dazu wurde die Konstruktionszeichnung aus dem Programm Autocad in eine CNC Maschinensprache übersetzt. Hier traten wieder Konvertierungsprobleme auf, da die Konstruktion in autocad zunächst keine stetigen Teilfunktionen (Kreisbogen, Radien, Gerade) gebildet hatte. Nach einigen Nachbesserungen konnten schließlich die ersten Testfräsungen durchgeführt werden.

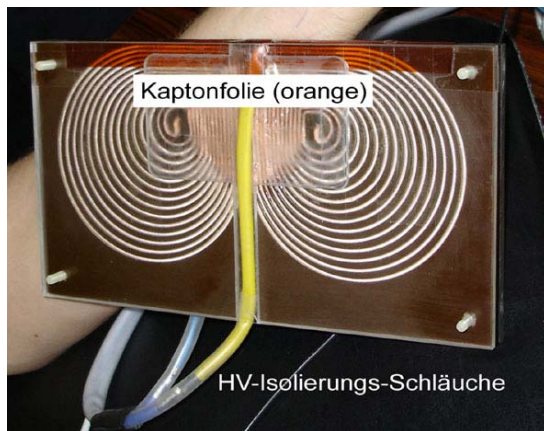
Es wurden verschiedene Kombinationen aus Leiterdicke und Fräsbreite gefertigt. Einerseits sollten die Fräsungen, also die Führungsrillen für den Litzenleiter, möglichst eng beieinander liegen, vor allem im „Knick-Bereich“ um hier eine hohe Fokalität zu garantieren, andererseits musste aus Isolationsgründen (Windungsspannung von etwa 150 Volt) ein Sicherheitssteg aus Material stehen bleiben. Zusätzlich musste die Rillenfräsung etwas größer als die tatsächliche Leiterdicke gewählt werden, um beim Wickeln der Spule den Litzenleiter ohne Beschädigung der Isolationsumspinnung in die Rille zu passen. Ergebnis war schließlich ein Litzenleiter mit den Abmessungen 1,5 mm auf 2,2 mm, der mit der schmalen Seite in die Führung gelegt wurde. Die Fräsbreite wurde zu 1,6 gewählt, d.h. der Leiter hatte an jeder Seite ein halbes Zehntel Millimeter „Spiel“. Die Stegbreite wurde zu 4/10mm gewählt, in den Außenbereichen der Spule sind die Stege konstruktionsbedingt breiter (Abb. 4-46). Aufgrund der schwierigen Verarbeitungsbedingungen (Härtegrad,



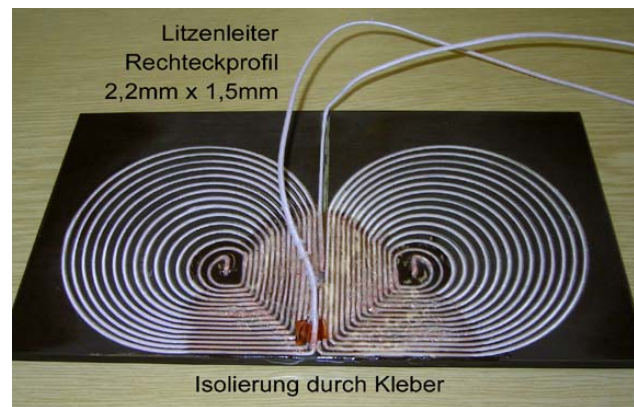
Dämpfe) von Novotex wurde im endgültigen Produkt als Trägermaterial der Kunststoff PVC hart verwendet.



**Abb. 4-46: Erste Testspule:** Die Fräslinien wurden anhand einer CNC Maschine in Novotex gefertigt. Zahlreiche Vorversuche bestimmten schließlich den abgebildeten Verlauf der Führungslinie.



**Abb. 4-47: Elektrisch isolierte Testspule**



**Abb. 4-48: Novotex Rohling mit Litzenleiter.**

Die Rückführung des linken Spulenflügels konnte fertigungstechnisch nicht mehr in die entsprechende Führungsrille gedrückt werden (Abb. 4-48). Um den aufwendig gefertigten Rohling trotzdem verwenden zu können, wurde ein Hochspannungs-Isolierungs-Schlauch um diese Rückführung angebracht. Ferner wurde Kaptonfolie, eine sehr dünne und hochspannungsfeste Folie (mehrere kV Durchschlagsspannung pro  $\mu\text{m}$ ) zur Isolation kritischer Stellen verwendet (Abb. 4-47). Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wurde die Testspule von oben und unten mit Plexiglas zugedeckt, um so den Anwender und Probanden vor Spannungsüberschlägen zu schützen.

Zum Schutz des Stimulators wurde im physiologischen Experiment seriell zur Testspule eine bekannte Induktivität geschaltet (Torusspule mit  $23,4\mu\text{H}$  Induktivität). Im Falle eines Durchschlages der Testspule würde so der Stimulator vor zu steilen Spitzenströmen und Stromsteilheiten geschützt, die im Falle einer zu geringen Induktivität auftreten würden. Ohne den Schutz der zusätzlichen seriellen Induktivität könnte ein Durchschlag die Zerstörung des Thyristors, ein 1000 Euro Bauteil, bedeuten.

Die unbekannte Induktivität der Testspule wurde zu  $26,3\mu\text{H}$  gemessen. Hierzu wurde die Pulsdauer der seriellen Schaltung ( $396\ \mu\text{s}$ ) gemessen. Somit errechnet sich die Gesamtinduktivität (Formel 4-12) zu  $49,7\mu\text{H}$  (mit einer Kapazität von  $80\mu\text{F}$ ), abzüglich der  $23,4\mu\text{H}$  der Torusspule erhält man die Einzelinduktivität der Testspule.

$$T = 2\pi \cdot \sqrt{L \cdot C} \Rightarrow L = \left(\frac{T}{2\pi}\right)^2 \cdot \frac{1}{C} \quad \text{Formel 4-12}$$

### 4.2.3.4 Physiologische Validierung

Die physiologische Validierung wurde an einem peripheren Nerv des Unterarmes (Nervus Ulnaris) in Zusammenarbeit mit dem Neurologen Dr. Peinemann (Neurologisches Institut des Klinikums Rechts der Isar) im April 2005 durchgeführt. Ziel dieses Versuches war den ersten Knick-Design Prototyp (Abb. 4-47) auf seine Effizienz und Fokalität hin zu testen. Als Proband hatte sich Dr. Thomas Weyh zur Verfügung gestellt.



**Abb. 4-49: Verwendeter Magnetstimulator P-Stim 50**



**Abb. 4-50: Messung der MEP (Motorisch Evozierte Potentiale) an der Hand**

Als Pulsquelle wurde der Stimulator P-Stim 50 (Abb. 4-50: Messung der MEP (Motorisch Evozierte Potentiale) an der Hand) mit einer Ladenspannung von  $U = 1,2\ \text{kV}$ , einem Speicherkondensator von  $C = 80\ \mu\text{F}$  und einer Pulsenergie von  $P = 50\ \text{Joule}$  verwendet. Der Stimulator wurde mit einer Fernbedienung angesteuert. Diese steuert die Intensität und die Pulsauslösung des Stimulators an. Auf einer Skala lassen sich die Pulsintensitäten von 0 bis 100 % einstellen. Beim P-Stim 50 entsprechen somit die 100% einer Spannung von 1200 Volt. Im beschriebenen Versuch wurde im Vollwellenmodus und mit einer Intensität von 1,3 (entspricht einer Intensität von 76,5 %, d.h. 918 Volt) stimuliert.

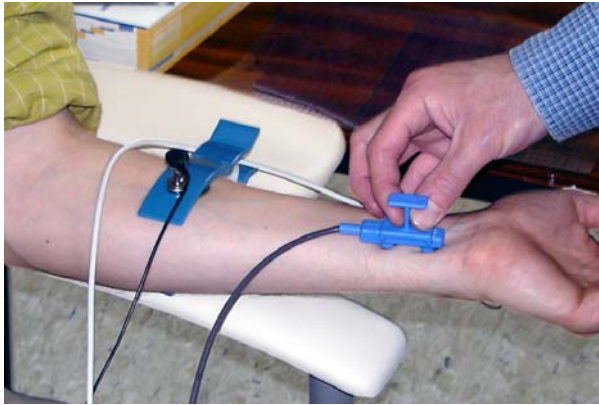


Abb. 4-51: Elektrostimulation des Unterarms

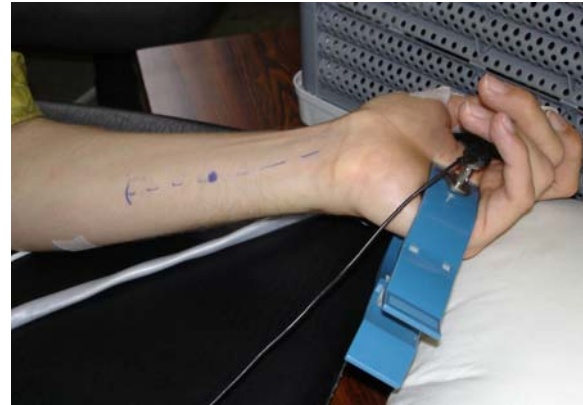


Abb. 4-52: Verlauf des Nervus Ulnaris

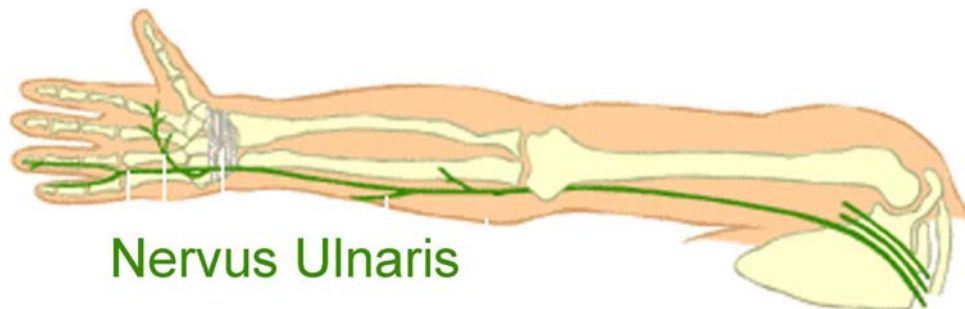


Abb. 4-53: Lage- und Verlaufsbestimmung des Nervus Ulnaris anhand der elektrischen Stimulation.

Zunächst wurde der Verlauf des Nervus Ulnaris am Unterarm mittels einer bipolaren Elektrostimulation bestimmt. Die Position, an der die stärkste MEP (Motorisch Evoziertes Potential) Antwort erzielt wurde, wurde auf der Haut mit einem Stift markiert (blauer Punkt Abb. 4-53). Die Position wurde iterativ versetzt, so dass als Ergebnis der Verlauf des Ulnaris Nerv gekennzeichnet werden konnte.

Die Effizienz der Testspule, also der Energieaufwand pro Stimulus bei konstantem Reizergebnis, wurde mittels einer Vergleichsmessung mit einer herkömmlichen Doppelspule der Firma Magstim durchgeführt. Die dezentrale Testspule konnte mit 76,5 % Stimulatorintensität die motorische Schwelle, sichtbar durch die Kontraktion des Unterarmmuskels, erreichen. Die Magstim Spule benötigte 83 % Intensität. Somit liefert die Testspule eine zufrieden stellende Performance hinsichtlich ihrer Effizienz.

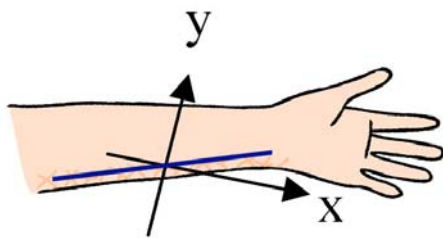


Abb. 4-54: Koordinatensystem der Testspule, der Ursprung wurde an den Punkt der maximalen Reizantwort gelegt.

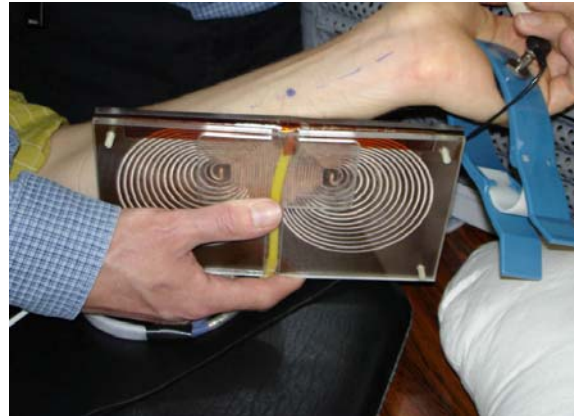


Abb. 4-55: Die Position der maximalen Reizantwort wurde mit einem Punkt markiert.

Die Fokalität der Spule wurde folgendermaßen bestimmt: Die Position der maximalen elektrischen Reizantwort wurde als Nullpunkt definiert und mit einem Punkt markiert (Abb. 4-55). Das Koordinatensystem der Testspule wurde gekippt zum Verlauf des Ulnaris Nerv gelegt (Abb. 4-54). Würde eine Achse parallel zum Nervverlauf gelegt, so müsste man zur Auswertung der Fokalität der Spule auch die Laufzeitunterschiede, also die Latenzen mit in Betracht ziehen (Abb. 4-56). Ein Verschieben der Spule entlang besagter Achse würde die Amplitude des Antwortsignals kaum verändern sondern nur die Latenz.

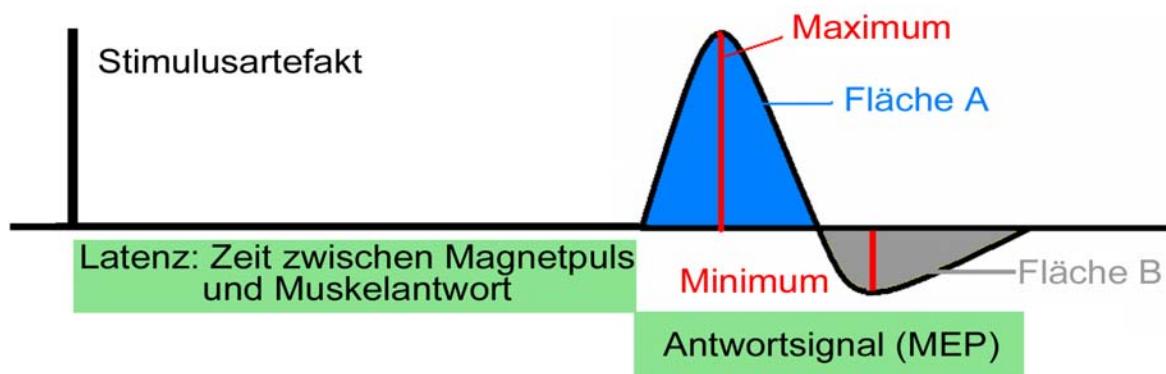


Abb. 4-56: Muskel evoziertes Potential (MEP), erzeugt durch die Magnetstimulation. Der Zeitpunkt des Magnetpulses wird durch den Stimulusartefakt sichtbar. Die Reaktionszeit des Muskels wird als Latenz bezeichnet.

Für die Auswertung wurden gängige Kriterien des Verlaufs des Aktionspotentials herangezogen: zum einen die Höhe des maximalen und des minimalen Ausschlags, zum anderen die positive (blau), die negative (grau) und beide Flächen zusammen, die sich durch den Verlauf des Aktionspotentials ergeben (Abb. 4-56).

Die stärkste Reizantwort ist bei allen MEPs im Koordinatenursprung zu finden. Dieser Punkt liegt ungefähr im Bereich des Maximums des induzierten elektrischen Feldgradienten. Dies scheint die Theorie zu unterstützen, dass der elektrische Feldgradient für die Auslösung eines Aktionspotentials verantwortlich ist. Weiterhin ist eine Reizmaximum bei  $x = 7,5\text{mm}$  erkennbar. In diesem Bereich liegt das Maximum der elektrischen Feldstärke. Dies scheint darauf hinzuweisen, dass nicht nur der Feldgradient allein die Auslösung eines Aktionspotentials verursacht, sondern dass mit geringerem Feldgradienten aber höherer elektrischer Feldstärke auch eine erfolgreiche Stimulation erzielt werden kann.

Tabelle 4-4: Auswertung der MEP's aus Abb. 4-56

x[mm]	y[mm]	Maximum	Minimum	Gesamtfläche	Fläche A	Fläche B
0	0	0,215	- 0,122	18,307	14,828	5,726
0	5	0,256	- 0,077	13,519	10,358	4,480
0	10	0,186	- 0,076	13,159	10,160	4,195
0	15	0,183	- 0,074	10,356	7,575	4,132
0	20	0,134	- 0,022	3,160	3,050	1,360
0	25	- 0,003	- 0,148	18,494	13,841	5,827
0	-5	0,231	- 0,129	18,800	14,400	4,950
0	-10	0,204	- 0,124	12,800	12,760	5,340
0	-5	0,202	- 0,128	18,000	12,900	5,730
0	-20	0,208	- 0,121	17,940	13,027	5,578
-5	0	0,103	- 0,080	9,900	5,760	4,500
-7,5	0	0,160	- 0,092	12,900	8,470	4,890
-10	0	- 0,004	- 0,029	3,870	2,120	1,920

## 4.2.4 Konstruktion des ersten Prototypen

### 4.2.4.1 Zweilagiges Design

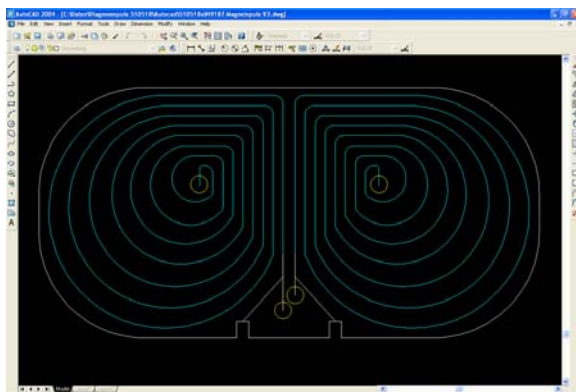


Abb. 4-57: Modifizierte Autocad Zeichnung mit Windungszahl 7.

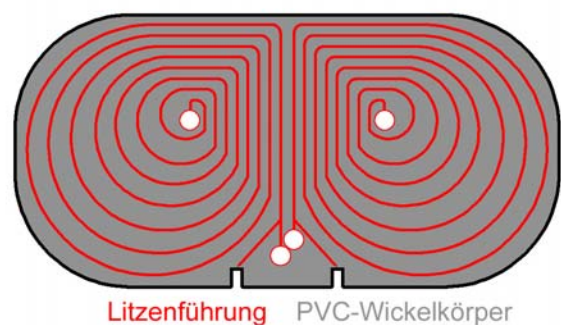


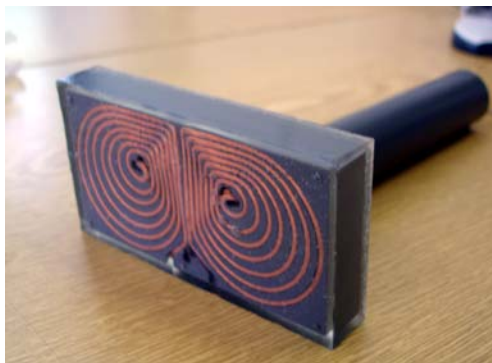
Abb. 4-58: PVC Wickelkörper mit Litzenführung und Durchführungs-Bohrungen.

Nach erfolgreicher Validierung der Testspule wurde das dezentrale Spulendesign auf die vorgegebene Geometrie von 45 x 90 mm<sup>2</sup> transferiert. Unter Berücksichtigung der Spulenleiters mit 1,5 mm Breite (Höhe 2,2 mm) konnten 7 Windungen untergebracht werden (Abb. 4-57). Eine einlagige Spule mit 7 Windungen könnte nicht die Induktivitäts-Anforderungen von mindestens 10µH erfüllen. Folglich wurde ein zweilagiges Design gewählt bei dem die zwei aufeinander liegenden Spulen elektrisch in Serie geschaltet wurden. Zunächst wurde die linke Spulenhälfte mit zwei Lagen gewickelt und dann die rechte Hälfte (Abb. 4-59). Der Spulenkörper wurde daraufhin kopfüber (damit die wirksame Wicklung möglichst nahe dem Anwendungsbereich ist) in das PVC Gehäuse gesetzt und per Hand vergossen.



**Abb. 4-59: Zweilagige Wicklung des PVC Spulenkörpers**

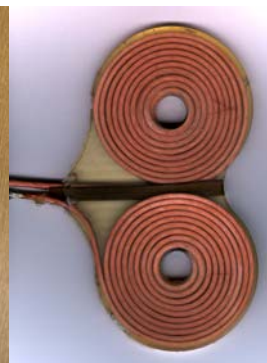
### 4.2.4.2 Handverguss



**Abb. 4-60: Handvergossene N=7 Arrayspule**



**Abb. 4-61: Größenvergleich der kleinen Arrayspule und der herkömmlichen Doppelspule**



**Abb. 4-62: Beispiel eines herkömmlicher Handvergusses, die Gehäuseschale wurde entfernt**

Die Fertigungsweise der zweilagigen Spule wurde am rechteckigen PVC Wickelkörper geübt. Im Laufe der zahlreichen Versuche wurden die Durchführungsbohrlöcher erweitert

und Hilfswerkzeuge angefertigt, um die Litze möglichst unbeschadet in die Führung zu drücken. Besonders die Knicke der Leiter beanspruchten die Isolierung der Hf-Litze stark. Eine beschädigte Leiterisolierung könnte zu gefährlichen Überschlüssen zwischen den einzelnen Windungen oder Lagen führen.



Abb. 4-63: Vorder- und Rückseite des PVC Wickelkörpers

Um den hohen Sicherheitsanforderungen einer Stimulationsspule für die Humanmedizin zu genügen, wurde der gewickelte PVC Körper per Hand mit einem Elektronik-Gussharz vergossen. Zur Gewährleistung einer guten Durchdringung des Harzes wurden zahlreiche „Luftlöcher“ in den Wickelkörper gebohrt (Abb. 4-63), um ein Ausgasen des Harzes zu unterstützen und somit Luftblasen zu verhindern. Für diesen Prototyp wurde ein PVC Gehäuse angefertigt, das später den Abmessungen des geforderten biokompatiblen ABS-Gehäuses entsprach.

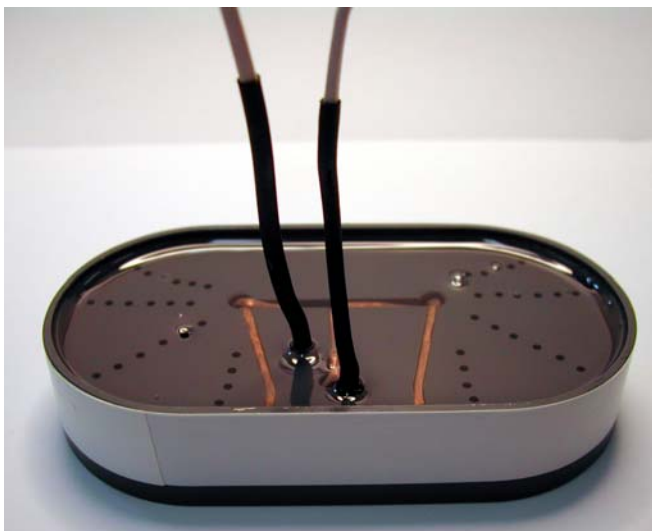


Abb. 4-64: Handverguß der gewickelten Spule in einem PVC Gehäuses.

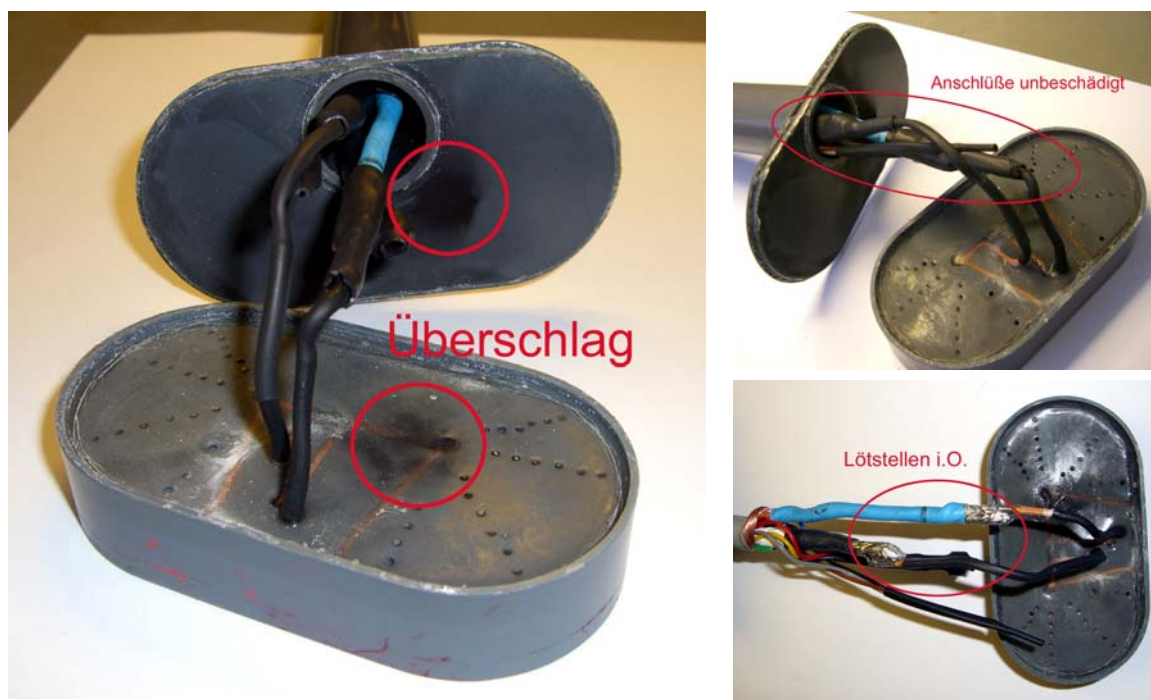


Abb. 4-65: Fertiggestellter Prototyp im PVC Gehäuse mit Stempelgriff

#### 4.2.4.3 Funktionstest

Zur Qualitätskontrolle wurde der erste Prototyp der Spule durch diverse Tests gestresst. Das Gehäuse dieser Spule wurde durch PVC Schalen realisiert. Die Fertigung der geforderten ABS Tiefziehschalen zog sich insgesamt über sechs Monate hin, so dass eine Übergangslösung gefunden werden musste. Die PVC Schalen hielten zwar den elektrischen Sicherheitsanforderungen Stand, jedoch nicht den Biokompatibilitäts-Anforderungen.

Während eines Funktionstest am Magnetstimulator P-Stim 160 wurde ein Prototyp zerstört. Der Stimulator trug keinen Schaden davon. Eine erste Sichtdiagnose ergab, dass Spulenstecker, Spulenkabel, und Spulenkörper von außen nicht beschädigt wurden. Es waren keinerlei Risse im Gehäuse erkennbar. Beim Öffnen des PVC Gehäuses wurde die Stelle des Überschlages erkennbar an Schmauchspuren (Abb. 4-66) sofort sichtbar. Die im Griff liegenden Leistungsanschlüsse und deren Isolationen waren nicht betroffen und unversehrt.



**Abb. 4-66:** Der erste Prototyp wurde während eines Funktionstest zerstört. Die Lötstellen Spulenkabel zur Litze blieben unbeschädigt. Deutliche Schmauchspuren waren am vergossenen Spulenkörper zu sehen.

Das Innere des Spulenkörpers wurde daraufhin untersucht (Abb. 4-67). Einzelne Schichten wurden Millimeter für Millimeter abgeschliffen. Ziel war es die genaue Durchschlagsstelle, entstanden durch eine schlechte Isolierung, z.B. einer Luftblase im Verguss zu finden. Weitere Schmauchspuren oder Luftblasen waren nicht erkennbar, jedoch ein deutlicher Riss im PVC Trägermaterial.





**Abb. 4-67: Untersuchung des Spulenninneren: das Trägermaterial wurde Schicht für Schicht abgetragen.**

Es ist unklar, ob zuerst ein thermisches Problem entstand und es dann durch Materialermüdung zu einem Überschlag kam oder zuerst ein elektrisches Problem (Isolation ungenügend) zu einem Kurzschluss geführt hat und dadurch das PVC Trägermaterial gerissen ist. Aufgrund der redundanten Sicherheitsbarrieren war jedoch zur keiner Zeit eine Gefährdung von Anwender und Patienten vorhanden.

Die Konstruktion der Spule wurde folglich überarbeitet. Der Überschlag hat vermutlich zwischen der oberen und unteren Spulenlage stattgefunden; dabei hat sich innerhalb des Wickelkörpers ein kleiner horizontaler Spalt, d.h. ein Hohlraum gebildet. Die verminderte Induktivität (und damit verkürzte Pulsdauer) und dieser Hohlraum waren vermutlich die Ursache für das wesentlich lautere Spulengeräusch, das vor dem Abschalten des Stimulators auftrat.

Beim Übergang der oberen Lage zur unteren Lage wird die Isolierung (Polyamidgarn) mechanisch beansprucht (Knicken bei der Fertigung). Somit kann die erste Isolationsbarriere beschädigt worden sein. Zusätzlich muss genau an dieser Stelle der Verguss (Epoxidharz) ungenügend gewesen sein, d.h. es ist eine Luftblase entstanden.

Folgende Schwachstellen des Designs wurden identifiziert:

1. Beim Übergang der Litze von Lage eins zur Lage zwei werden beide Leiter (hier liegt die Viertel Spulenspannung, d.h. 550 Volt) durch eine enge Durchführung gezogen, die Isolierung (Polyamidumspinnung) wird folglich stark beansprucht und kann beschädigt werden (Abb. 4-68).
2. Die Leiterlagen werden direkt aufeinander gelegt. Sie sind somit nur durch das Polyamidgarn, welches wiederum anhand der Fertigungsweise beschädigt sein kann, voneinander getrennt. Das Vergussharz kann aufgrund der Konstruktion nur schwer eindringen (Abb. 4-69).

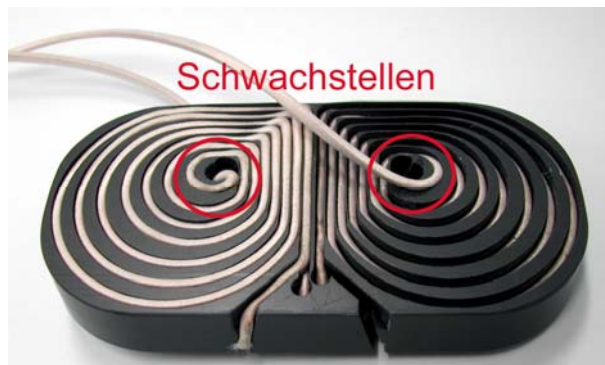


Abb. 4-68: Schwachstellen des ersten Prototypen: Bei der Durchführung der Litze liegen die Leiter der Lage 1 und Lage 2 nebeneinander – ein Überschlag (550V) ist theoretisch möglich.



Abb. 4-69: Schwachstellen des ersten Prototypen: Die zwei Lagen liegen direkt übereinander – aufgrund der Konstruktion konnte auch kein Vergussharz eindringen.

#### 4.2.4.4 Thermisches Verhalten

Es wurde eine zweite Version der PVC Spule gefertigt um thermische Stresstests durchzuführen. Ziel war es herauszufinden, ob evtl. ein thermisches Problem die erste Spule zerstört hatte. Die Abdeckung der Spule sowie das Spulenkabel und der Spulengriff wurden weg gelassen. Die Spule wurde an ihren Leistungsanschlüssen direkt angeschlossen.

Um im Fehlerfall des Durchschlages bzw. des Windungsschlusses keinen Thyristor zu opfern (dieser würde bei einem Überschlag ebenfalls zerstört werden), wurde die Kombination Spule mit Stimulator durch eine 50Hz AC Simulationsumgebung ersetzt (Abb. 4-70). Das Stimulationsprotokoll (90%, Vollwelle, 5s Dauer), das die erste Spule nicht beschädigt hatte, wurde folgendermaßen in den 50 Hz AC Fall gewandelt:

$$L \cdot I^2 = C \cdot U^2 \Rightarrow I = \sqrt{\frac{C \cdot U^2}{L}} \quad \text{Formel 4-13}$$

Mit der bekannten Spuleninduktivität  $L = 9,8 \mu H$ , der Betriebsspannung von  $U = 1980V$  (entspricht 90% Stimulator Output) und einer Kapazität von  $C = 66 \mu F$  ergibt sich ein Strom von  $I = 5138A$  (Formel 4-13).

$$\tau = \frac{T}{\Delta t} \quad \text{mit } T = 2\pi\sqrt{L \cdot C} \quad \text{Formel 4-14}$$

Das Tastverhältnis ermittelte sich zu  $\tau = 3,2 \cdot 10^{-5} \frac{1}{s}$  (Formel 4-14).

Der effektive Spulenstrom berechnet sich zu 3633A (Formel 4-15).

$$\hat{i}_{HV} = I \cdot \frac{1}{\sqrt{2}}$$

Formel 4-15

Der äquivalente Dauer-AC-Strom berechnet sich nach

$$\hat{i}_{ACDauer} = \hat{i}_{HV} \cdot \sqrt{\tau}$$

Formel 4-16

zu 20,54 A. Ein Pulsabstand von 2,5 Sekunden würde entsprechend einen AC-Dauer-Strom von 30A bedeuten.

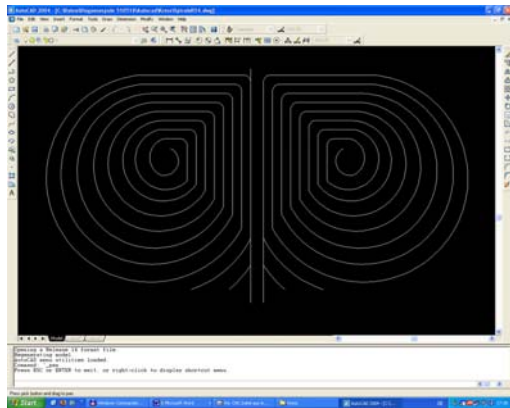


Abb. 4-70: Spule No.2 mit Anschlüssen für den Thermischen-Stress-Test

Es wurden diverse Stimulationsprotokolle untersucht, die entsprechend obiger Formeln in den äquivalenten Dauer-AC-Strom transferiert wurden. Das Temperaturverhalten der Testspule wurde mit einem Temperaturfühler überwacht. Aufgrund der kleinen Baugröße der Spule und der damit verbundenen geringen Wärmekapazität erhitzt die Spule bei einer repetitiven Pulsbelastung zu schnell. Daher wurde diese Spule nur für Pulsfrequenzen bis 5 Hz freigegeben. Für den Einsatz als Spulenarray ist dies absolut ausreichend. Pulsserien (10 Pulse mit anschließender 10 Sekunden Pause) sind ebenfalls zulässig.

### 4.2.5 Redesign nach Funktionstest

Der Wickelkörper musste komplett neu konstruiert werden. Bei diesem Redesign konnte das Einbauvolumen der zwischenzeitlich gelieferten ABS Gehäuse Schalen berücksichtigt werden.



**Abb. 4-71: Autocad Zeichnung mit N=8 Windungen, vergrößerter Abstand zwischen dem linken und rechten Flügel**



**Abb. 4-72: Räumlich voneinander getrennte Durchführungen.**

- Die Abstände zwischen den Leiterführungen wurde vergrößert, insbesondere der Mittelsteg der die linke Spulenhälfte von der rechten Hälfte trennt. Hier liegt die halbe Spulenspannung, also bis zu 1,1 kV an (Abb. 4-71).
- Die Kreuzungspunkte der 2 Lagen bzw. der 2 Flügel wurden räumlich mit Isolationsstegen voneinander getrennt (Abb. 4-72).
- Die zwei Lagen werden nicht mehr direkt aufeinander gewickelt. Jede Lage erhält einen eigenen Wickelkörper. Der Spulenkörper besteht somit aus zwei räumlich getrennten PVC Körpern (Abb. 4-73).
- Statt des herkömmlichen Harzvergusses per Hand wurde ein Vakuum-Verguss innerhalb drei Zyklen optimiert. Luftblasen können somit nahezu ausgeschlossen werden. Ein Vergussharz mit hoher Durchschlagsspannung wurde bestimmt (Araldite - 24 kV/mm). Durchgeführt wurde dieser Verguss von der Firma HME.

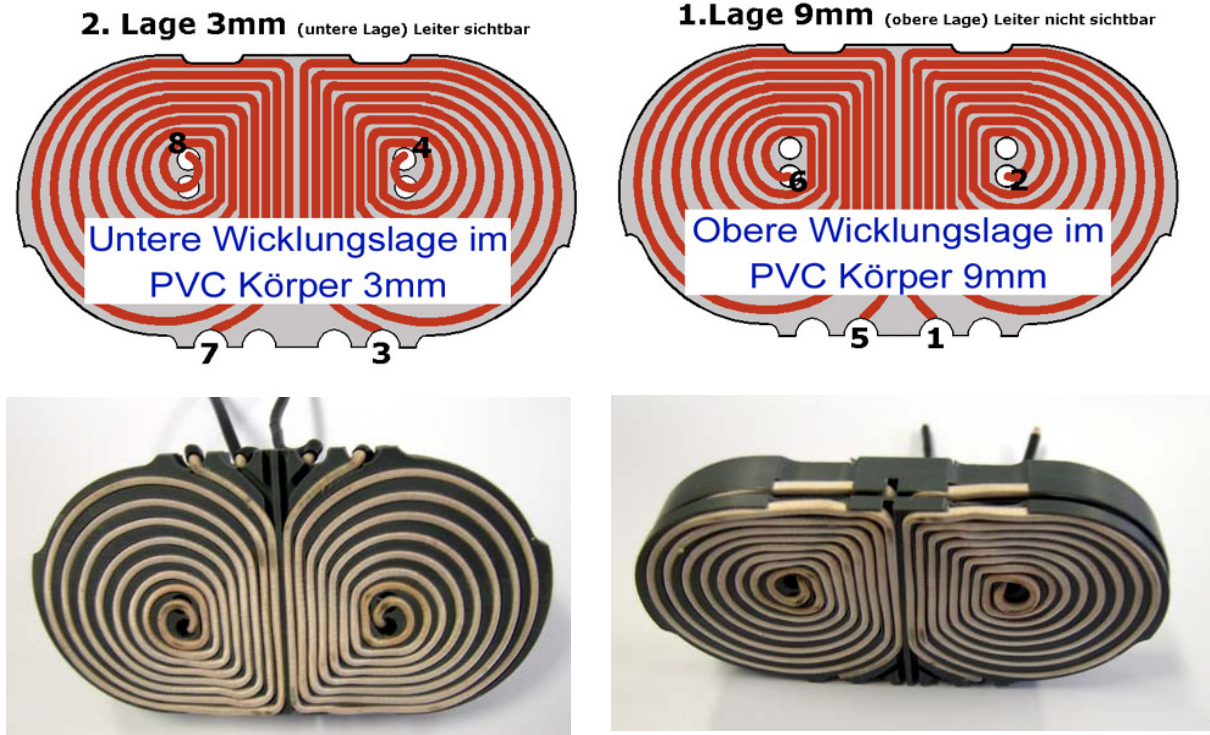


Abb. 4-73: Die zwei PVC Wickelkörper der optimierten Spule

- Zusätzlich zu den Luftlöchern wurde seitlich am PVC Wickelkörper soviel Material wie möglich beseitigt. Somit kann das Harz noch besser den Spulenkörper durchdringen.

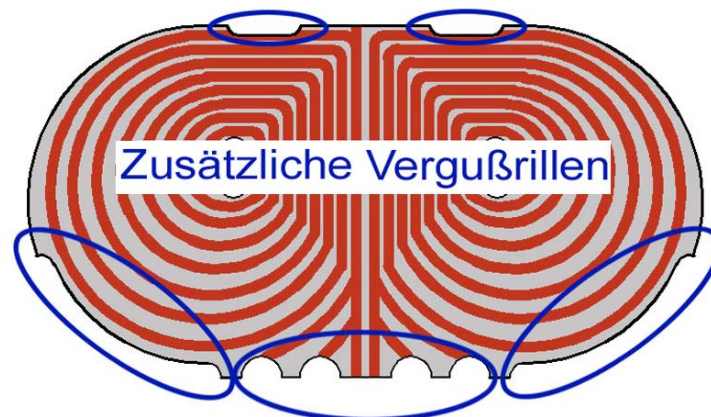


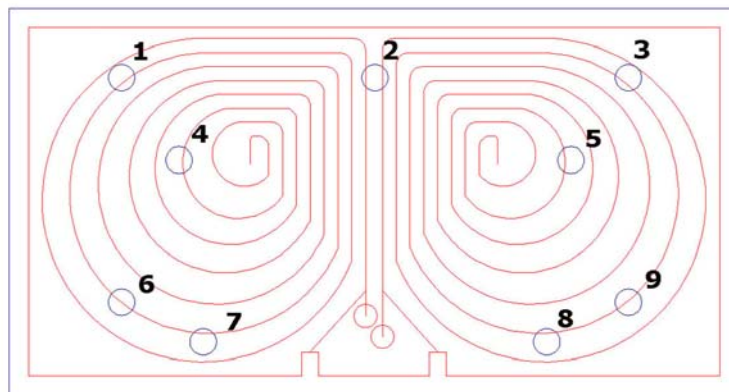
Abb. 4-74: Zusätzliche Vergussrillen um ein besseres Durchdringen des Harzes zu gewährleisten.

#### 4.2.5.1 Sitz der Temperatursensoren

Das MPG schreibt eine Abschaltung der Pulsabgabe bei Erreichen einer Spulentemperatur von 41°C vor. Um die Temperaturüberwachung innerhalb der Spulen redundant

auszuführen werden zwei Sensoren verbaut. Für die neue Bauform der Spule musste nun eine ideale Position gefunden werden. Selbst wenn die Temperatursensoren optimal angebracht sind, muss man mit einem technisch tolerierbaren Überschwingen der tatsächlich erreichten Temperatur bis zu 70°C rechnen.

Es wurden verschiedene Positionen getestet (Abb. 4-75). Position 2 erwies sich als bestgeeignete Stelle für die Sensoren.

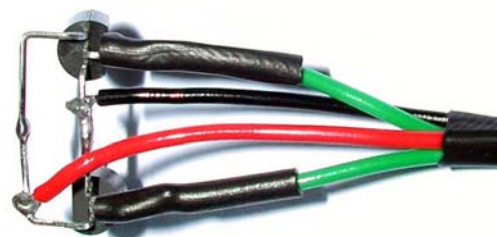


**Abb. 4-75: Mögliche Sensorpositionen**

Die Sensoren sollten den Spulenleiter möglichst gut berühren. Der neue Wickelkörper wurde mit entsprechenden Sacklöchern versehen. Um die Sensoren vor den hohen Leiterspannungen zu schützen, wurde in diese Sacklöcher vor dem Vergießen eine doppelte Lage Kaptonfolie gelegt.



**Abb. 4-76: Position der Temperatursensoren.**



**Abb. 4-77: Bedrahtete Temperatursensoren.**

### 4.2.5.2 Stromrichtung

Der Anschluss der Hf-Litze im Spulengriff (Abb. 4-78) wurde so gewählt, dass bei einer positiven Halbwelle die Stromrichtung des induzierten Gewebestromes vom Spulentaster weg geführt wird (Abb. 4-78).



Abb. 4-78: Anschlussbelegung der Hf-Litze (links abgebildet ist der erste Prototyp, die Anschlussbelegung wurde jedoch beibehalten).

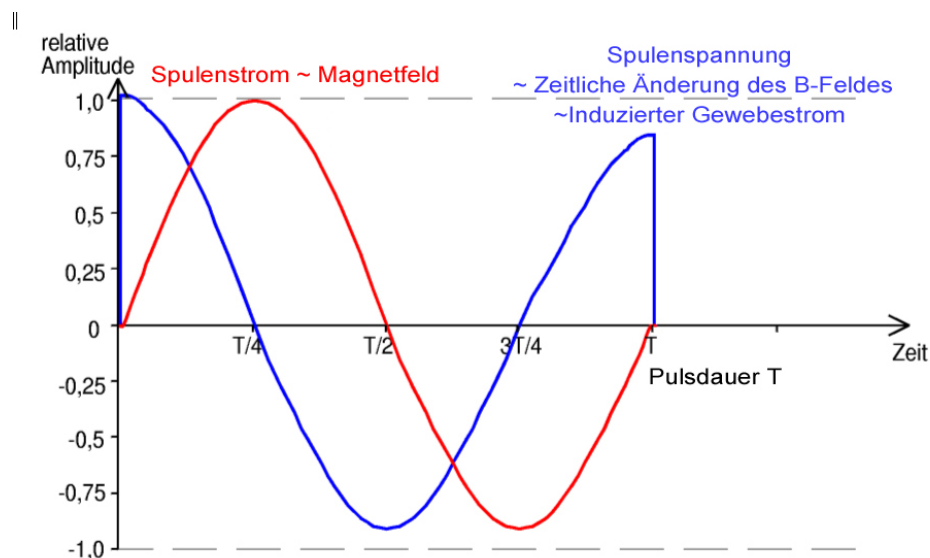


Abb. 4-79: Zeitlicher Verlauf von Spulenstrom und Spulenspannung.

#### 4.2.5.3 Spannungsfestigkeit

##### *Elektrische Prüfung der Hf-Litze*

Es wurde eine Litze des Typs „RUPALIT Profil“ mit einem Rechteckprofil von 1,5 mm auf 2,2 mm des Herstellers PACK Feindrähte gewählt. Die Hf-Litze besitzt die Temperaturklasse V155 und ist lötlbar ab etwa 390° C. Die Anzahl der Einzeladern beträgt 245 bei einem Einzeladerdurchmesser von 0,10 mm. Die Isolationsanforderungen wurden mit einer doppelten Polyamidgarnschicht begegnet. Die Litze besitzt die UL-Zulassung (Organisation zur Zertifizierung elektrotechnischer Produkte), welches maßgeblich für das MPG ist.

**Litzenaufbau:**

- Einzeldraht-Durchmesser 0,1 mm
- Anzahl Einzeldrähte: 245
- Seitenverhältnis: 2,2 mm zu 1,5 mm

**Isolierung mit Polyamidgarn:**

- doppelt umspinnen, erste Lage 40-50  $\mu\text{m}$  dick, zweite Lage 80-100  $\mu\text{m}$  dick (Durchschlagsspannung 120 kV/mm bzw. V/ $\mu\text{m}$ )
- Wärmebeständigkeit bis 130° C
- ohne vorheriges Abisolieren direkt lötbar

Laut Datenblatt besitzt die Polyamidumspinnung der Hf-Litze eine Durchschlagsspannung von 120 kV/mm. Um jedoch eine genaue Aussage über die exakte Durchschlagsspannung in der verwendeten Anordnung zu treffen, wurde die Litze einer gesonderten Hochspannungsprüfung unterzogen.



**Abb. 4-80: Litzenprobe für die elektrische Prüfung**

Die Hf-Litze wurde in zwei Abschnitte gleicher Länge geteilt (Abb. 4-81). Eine straffe, gleichmäßige Umwicklung mit Nähseide bindet die beiden Leiter zusammen; die Breitseiten der Litzen liegen damit über eine Länge von 440 mm direkt und flächig aufeinander.

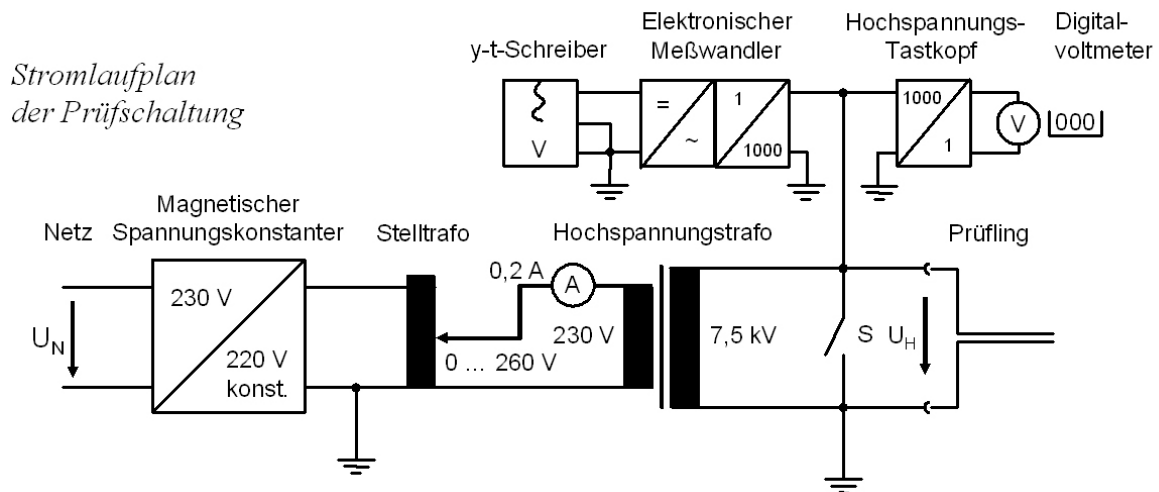
Die so erhaltene Litzenanordnung wurde über eine geeignete Versuchseinrichtung (Abb. 4-81) mit netzfrequenter Wechselspannung ( $f = 50 \text{ Hz}$ ) von sinusförmigem Zeitverlauf beaufschlagt.

**Verwendete Geräte / Betriebsmittel:**

- Magnetischer Spannungskonstanter [Philips PE 1402/11 220 V  $\pm 1 \%$ ]
- Stelltransformator [0 ... 260 V; 2,5 A]
- Strommesser [H & B 1972196 0,2 A]



- Hochspannungs-Streufeldtransformator [Kromschröder ZEI 20/7,5]
- Hochspannungs-Tastkopf für Multimeter und Oszilloskope [HP 34119]
- Digitalmultimeter [Gossen Metrawatt MetraHit 15 S]
- Elektronischer Messwandler (kapazitiver Teiler mit Meßgleichrichter) [Eigenbau, nur für die Schreiber-Registrierung eingesetzt]
- y-t-Schreiber [Metrawatt RE 511]



**Abb. 4-81: Stromlaufplan der Prüfschaltung**

Die Kurvenform der Sekundärspannung des Hochspannungstransformators (Nennspannung 7,5 kV, hier betrieben bis etwa 1 kV) wurde vor Beginn im relevanten Spannungsbereich oszillographisch überprüft. Ausgehend von der Spezifikation der eingesetzten Messtechnik (Digitalvoltmeter und Hochspannungstastkopf, vor der Messung überprüft) lag der

Messfehler unterhalb von 5 %. Ein magnetischer Spannungskonstanter reduzierte den Einfluss von Netzspannungsschwankungen auf die Prüfung.

Entladungen bzw. Durchschläge wurden über die primärseitige Strommessung und die sekundärseitige Spannungsmessung mit fortlaufender Aufzeichnung registriert.

Die Spannung wurde beginnend bei 0 V in Stufen von jeweils 100 V bei einer Dauer von etwa 60 s schrittweise gesteigert; die Spannungsänderung zwischen den Stufen erfolgte hinreichend langsam, um die Durchschlagsspannung präzise erfassen zu können.

Der Durchschlag zwischen den Litzen erfolgte bei einer Spannung von 1000 V AC. Die Isolation der Litze wurde zuvor durch Biegen und Zussammendrillen (ähnliche Bedingungen wie bei der Fertigung) beansprucht.

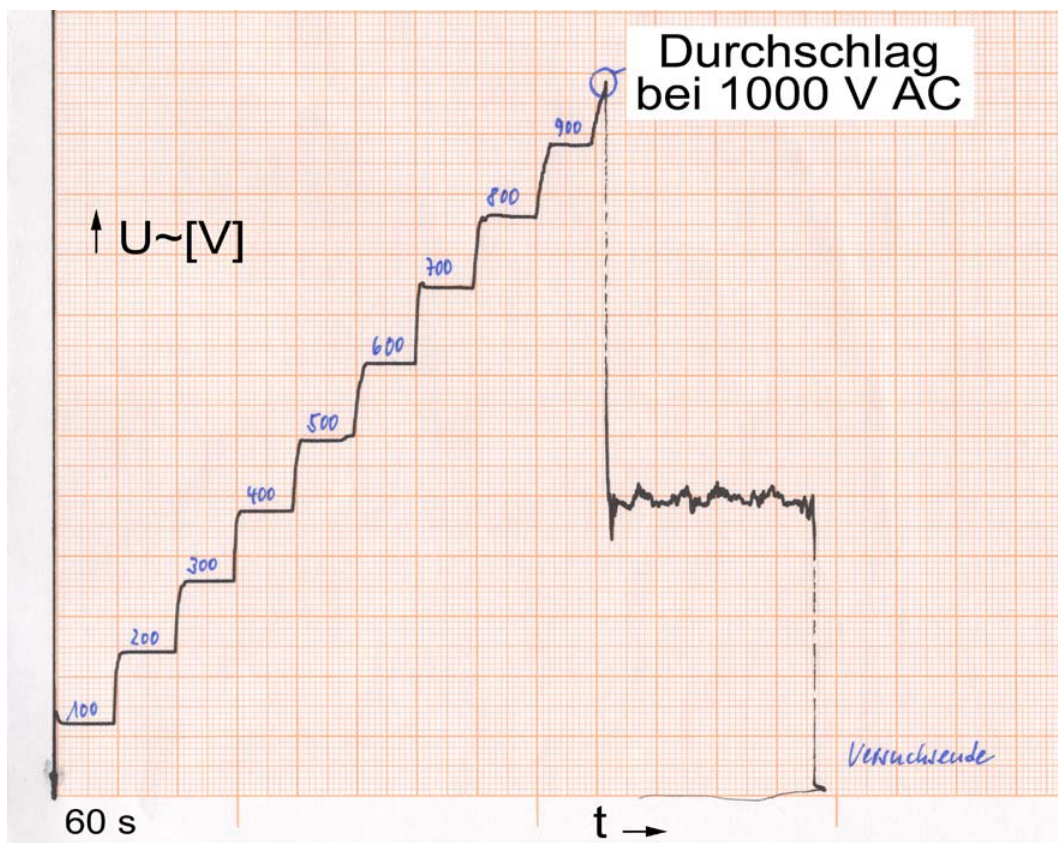
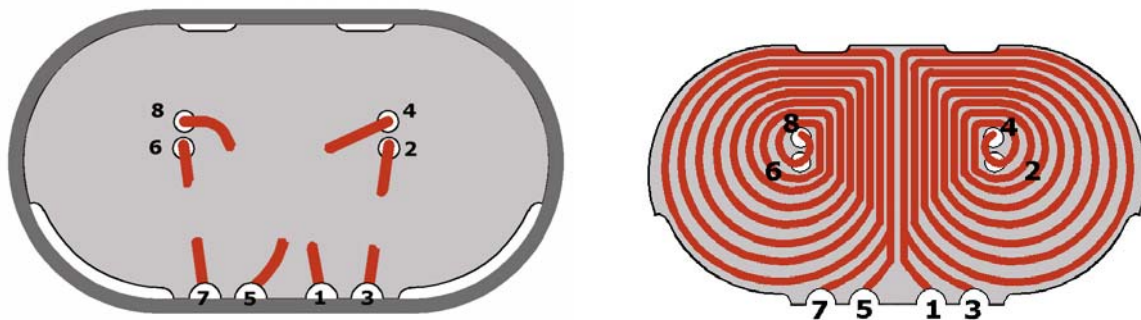


Abb. 4-82: Aufzeichnung des y-t-Schreibers: Nach erfolgtem Durchschlag bricht die Spannung auf etwa 400 V zusammen (Strombegrenzung des Streufeldtransformators); ab diesem Zeitpunkt ist an der Probe eine kontinuierliche Funkenentladung sichtbar.

*Spannungsprüfung des Vakuum Vergusses*

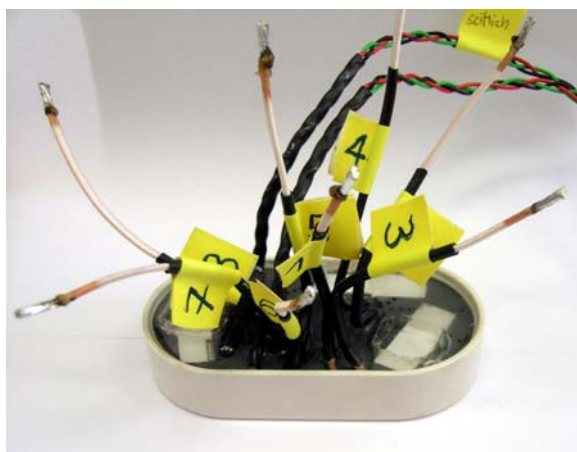


**Abb. 4-83: Offene Version des Spulenkörpers, Prüfung der Spannungsfestigkeit der einzelnen Flügel und Lagen gegeneinander A, B, C, D**

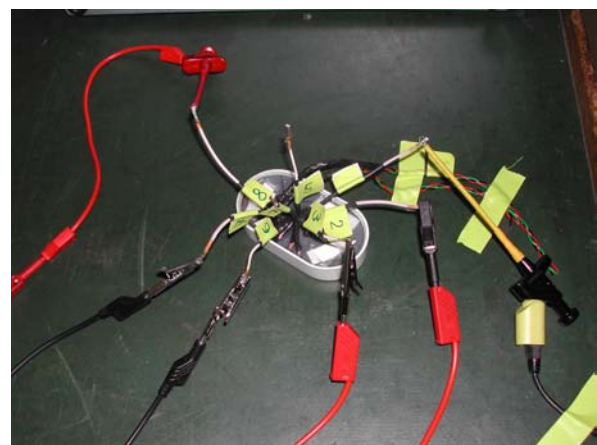


Eine Spule wurde „offen“ vergossen (Abb. 4-84), d.h. die vier Teilspulen (2 Lagen, 2 Flügel) wurden nicht seriell geschaltet sondern nach außen geführt. Somit war ein Anlegen von Hochspannung (bis 5 kV) möglich, um die Isolationsstrecken zwischen den Leitern und den Teilspulen zu prüfen. Sämtliche Kombinationen (beispielsweise A gegen B, A gegen C, etc.) wurden erfolgreich geprüft. Der Vakuumverguss ist somit qualitativ ausreichend für das neue Spulendesign.

Im Anschluss wurden vier baugleiche Spulen gewickelt, im Vakuum vergossen und die einzelnen Teilspulen seriell zu einer Spule konfektioniert (Abb. 4-83).



**Abb. 4-84: Offenvergossene Spule.**



**Abb. 4-85: Anschluss für die HV-Prüfung.**

#### 4.2.5.4 Qualitätssicherung nach CE Norm

Die oberste Priorität in der Anwendung von Medizintechnik hat die Patienten- und Anwendersicherheit. Um diese Sicherheit zu gewährleisten, gibt es innerhalb der Europäischen Union diverse anzuwendende Gesetze, Regelungen und Unfallverhütungsvorschriften, die einen einheitlichen technischen und sicherheitstechnischen Standard herstellen.

In Deutschland besonders hervorzuheben sind hierbei das Medizinproduktgesetz (MPG) und die Medizingeräteverordnung (MedGV), ersetzt durch die Medizinproduktebetriebsverordnung (MPBetreibV).

Bei der Konstruktion der Spule musste besonderer Wert auf zugelassene Komponenten gelegt werden, z.B. muss der Spulenleiter den Normen IEC 317-11, DIN 46447, BS EN 60317-11 entsprechen. Die verwendete Hf-Litze hat gegenüber Volldraht den Vorteil einer höheren Güte. Um die höhere Güte auch zu erreichen, darf keines der feinen Drähtchen unterbrochen sein und alle Drähte müssen am jeweiligen Ende mit dem Spulenkabel elektrisch verbunden sein. Eine Überprüfung des Anschlusses ist somit maßgeblich für die Qualitätssicherung.

#### ***Abschließender Hochspannungstest***

Die 3. Ausgabe der IEC 60601 schreibt eine Hochspannungsprüfung der Diagnosespule vor, da ihre Isolierung (Vakuumverguss) eine Sicherheitsfunktion übernimmt. Die Hochspannungsprüfung muss mit einer Prüf-Wechselspannung von 8220 Volt Effektivwert durchgeführt werden. Dieser Wert entspricht der Betriebsspannung der Pulsquelle von 2200 Volt multipliziert mit diversen Sicherheitsfaktoren.

Diese Hochspannungsprüfung konnte nicht am Lehrstuhl durchgeführt werden, da per Gesetz hier nur ein Prüflabor mit ausgewiesener Akkreditierung diese Prüfungen durchführen und nach Norm dokumentieren darf.

Der Prüfgegenstand, hier die Arrayspule, musste zunächst in einer Klimakammer vorbehandelt werden, das Kunststoffgehäuse wird durch Feuchtigkeit gesättigt und unmittelbar danach muss die Isolation des Leiters nach außen der Hochspannung von 8220 Volt Effektivwert standhalten.

Die einzuhaltenden Normen betreffen § 5.7 Feuchtevorbehandlung und § 8.8.3 Spannungsfestigkeit 3. Ausgabe der IEC 60601.

### **§ 5.7 Feuchtevorbehandlung**

*"... Die Feuchtevorbehandlung muss in einer Klimakammer durchgeführt werden, die Luft mit einer relativen Feuchte von  $93\% \pm 3\%$  enthält. Die Lufttemperatur in der Kammer muss an allen Orten, wo ME Geräte aufgestellt werden können, auf  $2^{\circ}\text{C}$  genau auf einer geeigneten Temperatur  $T$  im Bereich von  $20^{\circ}\text{C}$  bis  $32^{\circ}\text{C}$  gehalten werden. Vor Einbringung in die Klimakammer muss das ME Gerät auf eine Temperatur zwischen  $T$  und  $T+4^{\circ}\text{C}$  gebracht werden und auf dieser Temperatur für eine Zeitdauer von mindestens 4 h vor der Feuchtebehandlung gehalten werden.*

*ME Gerät und Teile davon müssen für 48 h in der Klimakammer verbleiben. ..."*

### **§ 8.8.3 Spannungsfestigkeit**

*"...Anfangs wird nicht mehr als die Hälfte der geforderten Spannung angelegt, sie wird dann stetig innerhalb von 10 s auf den vollen Wert erhöht, der 1 min beibehalten wird; danach ist sie stetig innerhalb von 10s auf weniger als den halben Wert zu verringern.*

Die entsprechenden Prüfbedingungen sind die folgenden:

*...b) Ein Durchschlag während der Prüfung ist als Ausfall anzusehen. Der Isolierungsdurchschlag ist als geschehen anzunehmen, wenn der Strom, der aufgrund des Anlegens der Prüfspannung fließt, in unkontrollierter Weise schnell ansteigt, das heißt, wenn die Isolierung den Stromfluss nicht mehr begrenzt. Eine Koronaentladung oder ein kurzzeitiger Überschlag ist hierbei nicht als Isolierungsdurchschlag zu bewerten...."*

### **Ergebnis der Hochspannungsprüfung**

Die Prüfung wurde durch das Kunststoff-Zentrum Leipzig durchgeführt. Es wurde zunächst mit der geforderten Wechsel-Prüfspannung geprüft, danach wurde die Spannung um 1000 Volt erhöht. Diese Vorgehensweise soll belegen, dass die Prüfung nicht grenzwertig bestanden wurde.

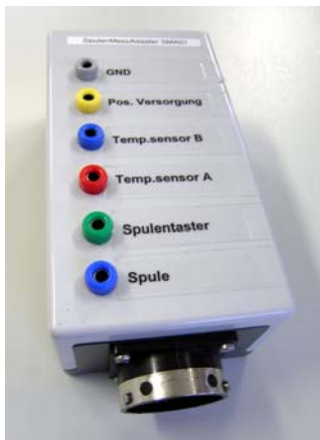
Alle fünf geprüften Spulen konnten beiden Prüfungen standhalten. Bei keiner der Spulen wurde ein Durchschlag der Isolierung festgestellt (Tabelle 4-5).

**Tabelle 4-5: Prüfung der Isolation.**

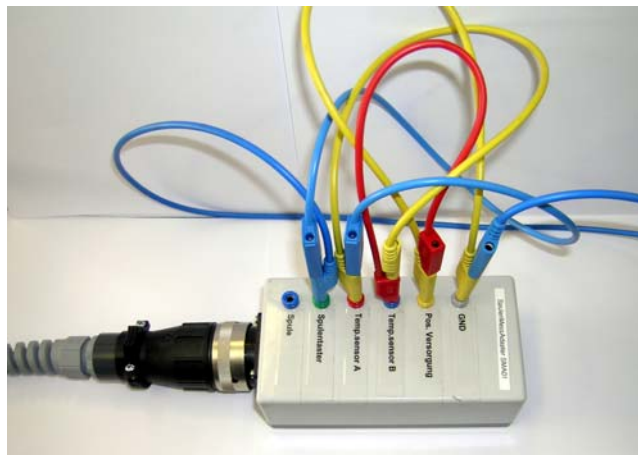
Probe Nr.	Strom bei 11625 V (Scheitelwert)	Strom bei 12625 V (Scheitelwert)
Spule No. 2	0,30 mA	0,45 mA
Spule No. 3	0,50 mA	0,80 mA
Spule No. 4	0,35 mA	0,40 mA
Spule No. 5	0,40 mA	0,40 mA
Spule No. 6	0,35 mA	0,40 mA

### ***Spulenmessadapter SMA01***

Die Prüfspannung wird zwischen Spulenleiter (im Gehäuse vergossen) und Gehäuse (mit Alufolie umwickelt) angelegt. Die Umwicklung mit Alufolie ist eine gängige Methode um großflächige Kontakte zu erzeugen. Um den Spulenleiter zu kontaktieren, wurde ein Spulenmessadapter gefertigt (Abb. 4-86). Somit wurde eine einfache Kontaktierung der Leistungsanschlüsse gewährleistet. Zum Schutz der in der Spule befindlichen Sensoren konnten alle Sensorleitungen über den Spulenmessadapter miteinander kurzgeschlossen werden (Abb. 4-87).



**Abb. 4-86: Spulenmessadapter**



**Abb. 4-87: Spule mit dem Spulenmessadapter verbunden, alle Sensorleitungen miteinander kurzgeschlossen**

### ***Induktionsspule IND01***

Um die gefertigten Spulen in ihrer Performance untereinander zu vergleichen (Pulsdauer, Spuleninduktivität) wurde eine spezielle „Induktionsspule“ gefertigt.

Die in der Induktionsspule (Spirale links) detektierte Spannung wird über Widerstände ( $10 \times 100R = 1k\Omega$ ) an die BNC-Buchse (rechts) weitergeleitet. Zum Schutz des daran

angeschlossenen Oszilloskops ist der BNC-Buchse eine 12V Supressordiode parallelgeschaltet (Abb. 4-88). Das bedeutet, dass nur induzierte Spannungen bis etwa 12 V korrekt angezeigt werden. Folglich ist eine geeignete Positionierung des Hilfsprüfmittels sinnvoll (Abb. 4-89).



Abb. 4-88: Prüfmittel Induktionsspule IND01

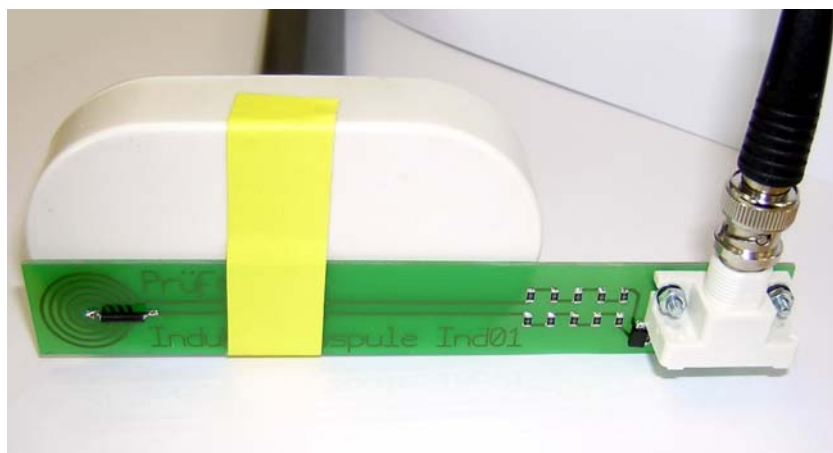


Abb. 4-89: Positionierung der Induktionsspule

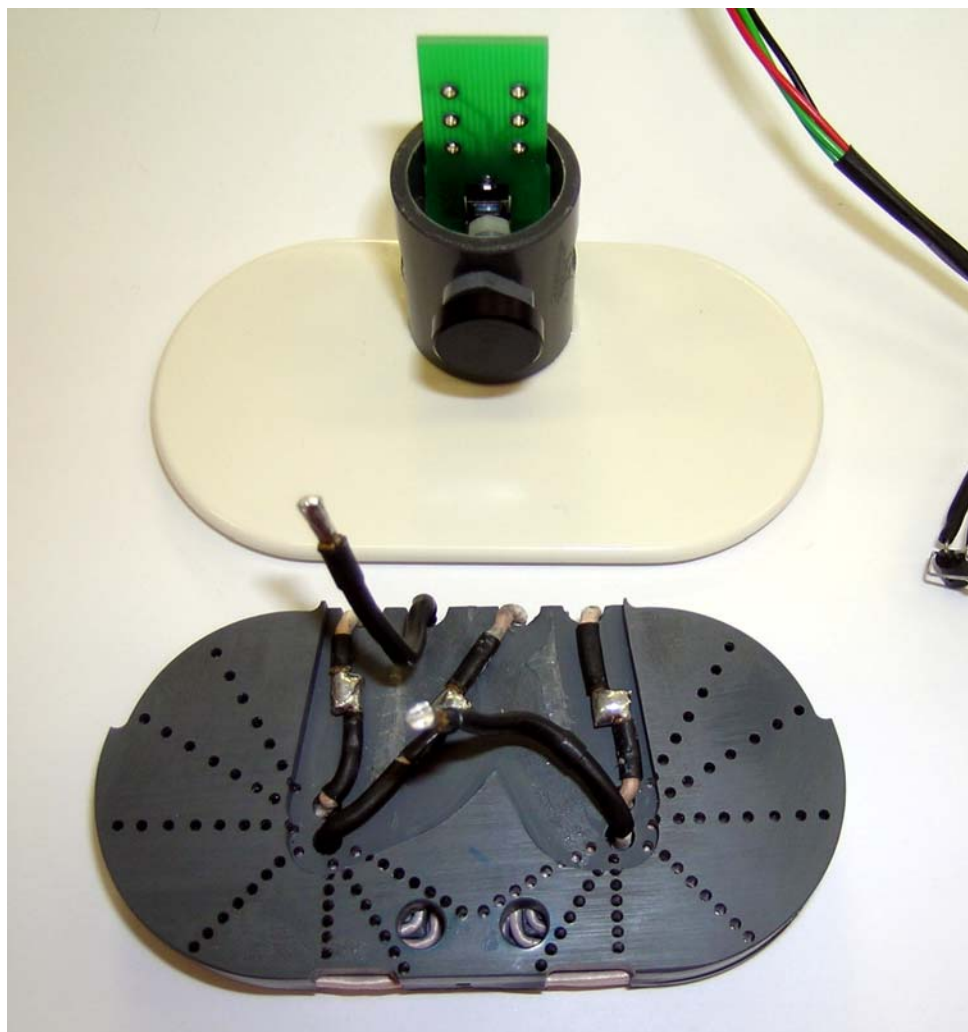
#### 4.2.6 Komponenten und Technische Parameter der Arrayspulen



Abb. 4-90: Die Arrayspule, vier Spulen bilden das geforderte Spulenarray.

Die Arrayspule (Abb. 4-90 besteht aus folgenden Komponenten (Abb. 4-91).

- **Spulenleiter:** Hf-Litze
- **Wickelkörper:** PVC
- **Temperatursensor:** LM35
- **Isolation:** Giessharz Araldite
- **Gehäuse:** ABS Schalen



**Abb. 4-91: Die Komponenten der Arrayspule: Der PVC Spulenkörper mit Hf-Litze (Leiter schauen in der Ansicht nach unten), ABS Gehäuse (weißer Deckel mit Griffansatz), zwei Temperatursensoren.**



Es wurde sechs Diagnosespulen gefertigt und geprüft:

**Tabelle 4-6: Übersicht der gefertigten Spulen**

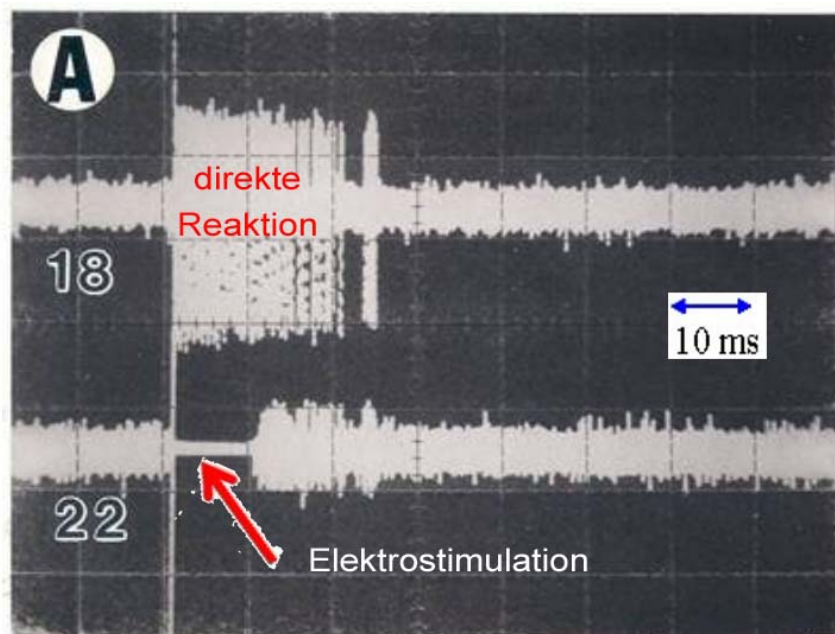
Spule/ Parameter	No.1	No.2	No.3 Spulenarray	No.4 Spulenarray	No.5 Spulenarray	No.6 Spulenarray
Bemerkung	Belastungstest mit 30 Hz	Sensor (T) defekt			mit Kragen	
CE-Nummer	keine	LOT 11851/2	LOT 11851/3	LOT 11851/4	LOT 11851/5	LOT 11851/6
Induktivität	11,29 $\mu$ H	11,16 $\mu$ H	11,29 $\mu$ H	11,29 $\mu$ H	11,29 $\mu$ H	11,29 $\mu$ H
DC Widerstand	51,2 mOhm	49,9 mOhm	53,7 mOhm	52,7 mOhm	53,2 mOhm	53,5 mOhm
Kabellänge	3,5m	2m	3,5m	3,5m	3,5m	3,5m

Die erste Testspule mit 15 Windungen (Spuleninduktivität von 26,3  $\mu$ H) wurde nicht zugelassen, diese diente lediglich als elektrisch sicherer Prototyp für den ersten physiologischen Selbstversuch. Die ersten zwei Prototypen mit je 7 Windungen wurden zerstörend geprüft. Die Serienspule mit 8 Windungen resultierte aus der Optimierung der Konstruktion (Kapitel 4.2.5 Redesign nach Funktionstest).

## 4.3 Einsatz der Spulen

### 4.3.1 Mikrostimulationsspulen für in-vitro Experimente an Zelllinien

Nach Fertigung der flussgeführten Mikrospulen (Kapitel 4.1) im Jahr 2004 wurden diese am CNNS (Center for Network Neuroscience, Prof. Günter Gross an der University of North Texas) erstmalig auf Nervenzellebene getestet. Der am CNNS entwickelte Neurochip hat grundsätzlich die Aufgabe, das zu untersuchende Nervenzellnetzwerk am Leben zu erhalten und elektrische Aktivitäten der Nervenzellen zur Messung abzuleiten. Vergleichbare Lab-on-a-chip Systeme werden auch am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik in München eingesetzt, jedoch handelt es sich bei den verwendeten Zelllinien nicht um Nervenzellen die durch externe Befeldung depolarisierbar sind.



**Abb. 4-92: Erfolgreiche Elektrostimulation des Neurochips**

Die technische und physiologische Machbarkeit einer externen elektrischen Befeldung und folglich künstlich ausgelöster Aktionspotentiale des Nervenzellnetzwerkes wurde bereits 1993 von Prof. Günter Gross am CNNS nachgewiesen [Gross 1993]. Als Stimulationselektrode wurde eine bereits vorhandene Elektrode des MEA verwendet (Abb. 4-92 Elektrode Nr. 22). Folgende elektrische Stimationsparameter wurden appliziert: Pulslänge 200 bis 500  $\mu$ s, Burstdauer 70 ms, interstimulus Intervall 4 ms, entsprechend

einer Burstfrequenz von 250 Hz (Kapitel 3.1.9 Relevante Stimulationsparameter). Dieses Stimulationsprotokoll wurde alle 0,5 bis 1,5 Sekunden wiederholt. Interessanter Effekt war nicht nur der unmittelbare Effekt eines evozierten Aktionspotentials (Abb. 4-92, Elektrode 18) sondern auch ein Trainingseffekt der Zellkultur. Die Spontanaktivität der stimulierten Zellen wurde anhand der künstlichen Stimulationsfrequenzen nachhaltig moduliert.

Da der Neurochip des CNNS bisher noch nicht magnetisch, d.h. mit einer externen Stimulationsspule, befehdet wurde mussten zunächst einige Modifikationen des Versuchsaufbaus durchgeführt werden. Der Edelstahlring der Versorgungskammer wurde vorsorglich durch eine Kunststoffversion aus medizinischen Polycarbonat (PEEK) ersetzt (Abb. 4-93). Aus Vorversuchen mit der Zellkammer des CNNS war bereits bekannt dass der Edelstahlring das Magnetfeld der Mikrospule abschwächen würde. Die Mikrostimulationsspule wurde mit einem geeigneten Gummi überzogen und an eine Halterung fixiert.

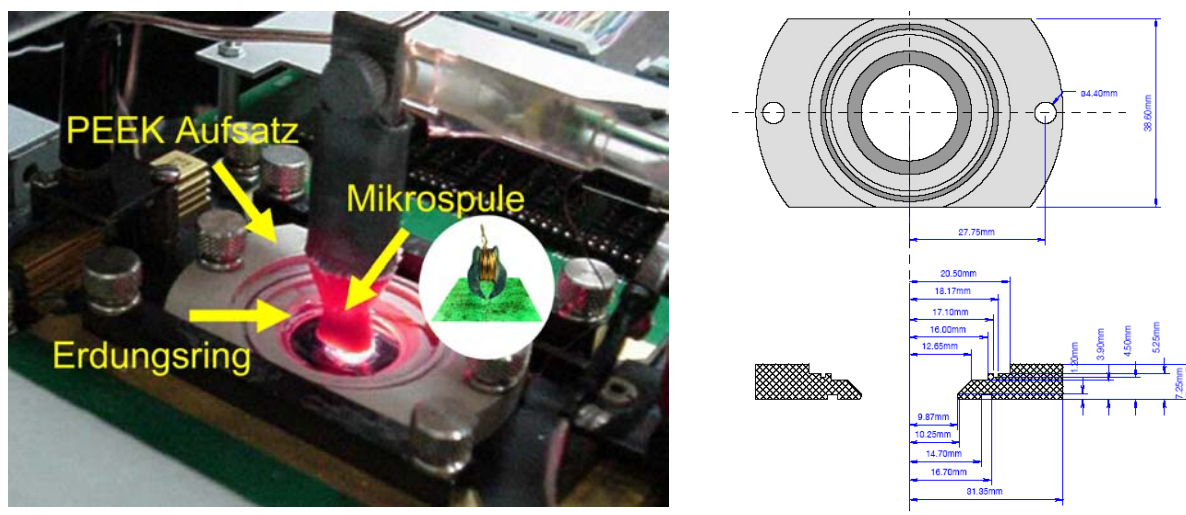


Abb. 4-93: Versuchsaufbau der magnetischen Befeldung anhand der Mikrostimulationsspule. Der ursprüngliche Edelstahlring wurde durch eine Kunststoffversion (PEEK Aufsatz) ersetzt.

Vier verschiedene Pulslängen (50, 100, 250 oder 500  $\mu$ s) und 11 Repetitionsfrequenzen (10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 4000, 10000 oder 20000 Hz) wurden alle 1,5 Sekunden über einen Zeitraum von 2 bis 25 Minuten abgegeben.

Die erhoffte physiologische Wirkung wurde nicht erreicht. Entgegen der Expertenmeinung, dass ein Gradientenfeld des elektrischen Feldes ausreichend ist um einen künstlichen Depolarisationsvorgang zu generieren, konnten keine Aktionspotentiale ausgelöst werden. Vielmehr wurde ein neuer, bisher noch nicht belegter Effekt beobachtet: Die

Spontanaktivität der Zellen wurde anhand verschiedener Stimulationsprotokolle verstärkt, gehemmt und sogar über einen längeren Zeitraum moduliert.

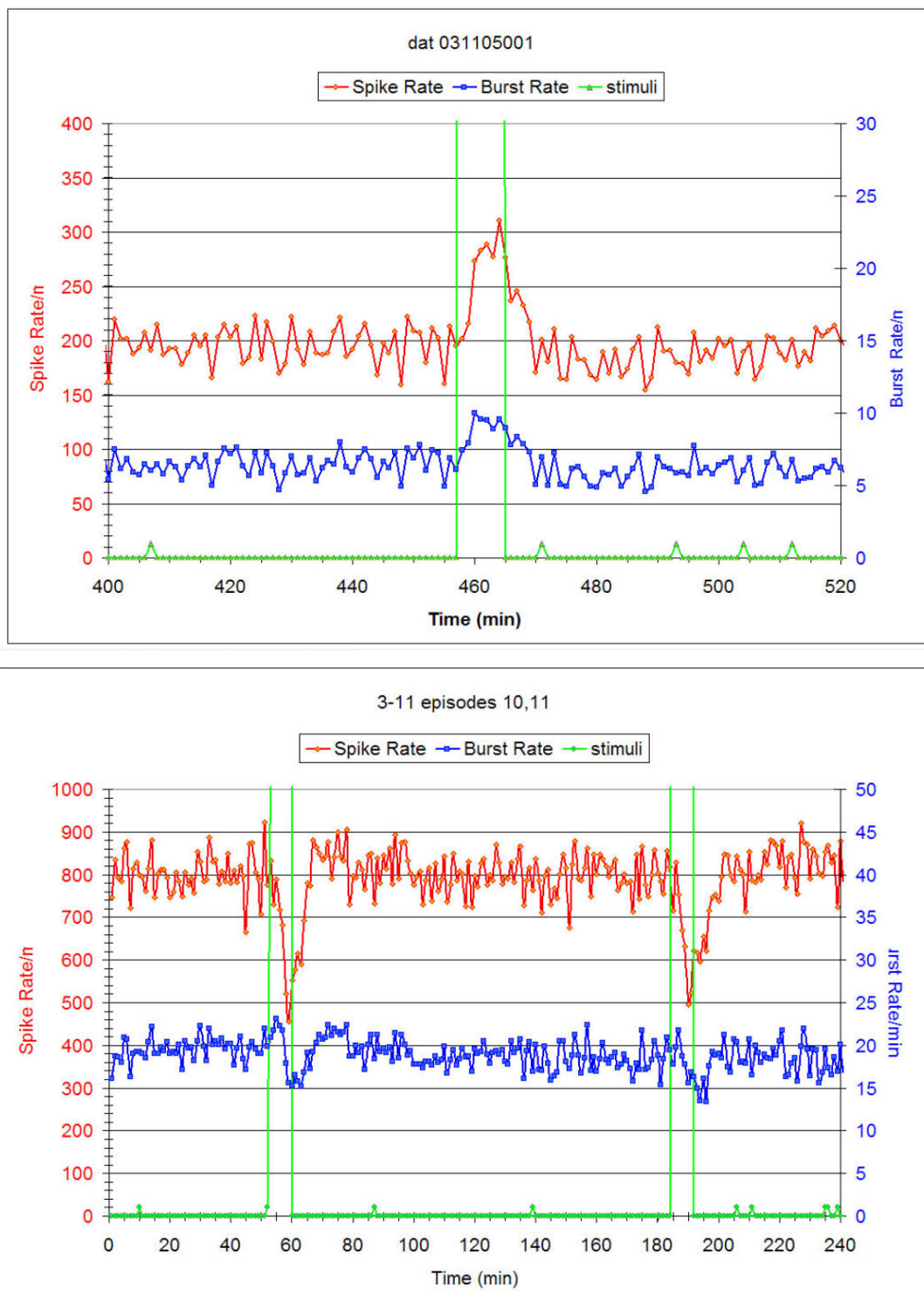


Abb. 4-94: Zwei Beispiele für die Reaktionen der Zellkulturen auf die Magnetstimulation: oben: Temporäre Anhebung der Aktivität, unten: temporäre Unterdrückung der Aktivität. Rote Kurven: Anzahl der Aktionspotentiale pro Minute, blaue Kurven: Anzahl der Bursts pro Minute, jeweils gemittelt über alle aufgezeichneten Kanäle. Grüne Streifen: Anfang und Ende der Stimulationen

Die Diagramme in Abbildung 4-94 zeigen zwei exemplarische Reaktionen auf unterschiedliche Stimulationsmuster in verschiedenen Zellkulturen. Als „spike“ wird ein einzelnes Aktionspotential bezeichnet, als „burst“ eine Serie von schnell aufeinanderfolgender spikes, als „rate“ jeweils die gemittelten Antworten aller 64 Elektroden.

Die unterschiedlichen Reaktionen auf die verschiedenen Stimulationsprotokolle wurden in fünf Kategorien unterteilt (Abb. 4-95):

- Eine temporäre Erhöhung der Spontanaktivität nach erfolgter Stimulation (grün): Indiz ist ein nahezu vollständiger Rückgang der temporär erhöhten Aktivität um mehr als 50% des Maximalwertes
- Eine temporäre Erniedrigung der Spontanaktivität nach erfolgter Stimulation (grün): Indiz ist ein nahezu vollständiger Rückgang der temporär erhöhten Aktivität um mehr als 50% des Maximalwertes
- Eine dauerhafte Erhöhung der Spontanaktivität: Indiz ist keine Erholung um weniger als 50% des Maximalwertes
- Eine dauerhafte Erniedrigung der Spontanaktivität: Indiz ist keine Erholung um weniger als 50% des Maximalwertes
- Keinerlei Reaktion: Weder die spike rate noch die burst rate verändern sich nach erfolgter Stimulation

Die insgesamt 204 Stimulationsprotokolle an 64 Zellkulturen lieferten folgendes Ergebnis: 11,3 % erfuhren eine temporäre Anhebung ihrer Aktivität um durchschnittlich 20 %, 40,7 % der Zelllinien reagierten mit einer temporären Unterdrückung der Aktivität um durchschnittlich 24 %, 23 % wurden dauerhaft in ihrer Aktivität um durchschnittlich 22,5 % herabgesetzt, nur 2 % wurden dauerhaft um durchschnittlich 18 % ihrer Aktivität erhöht und 23 % zeigten keine messbare Reaktion der Zellen. [Meyer 2005].

Eine eindeutige Korrelation eines oder mehrerer der variierten Stimulationsparameter (Pulslänge, Frequenz, Gesamtdauer,) mit der daraus resultierenden Zellreaktion konnte jedoch nicht festgestellt werden. Insbesondere die inhibierende (unterdrückende) Modulation der Zelllinien belegt erstmalig den potentiellen therapeutischen Effekt der repetitiven Magnetstimulation bei depressiven Patienten.

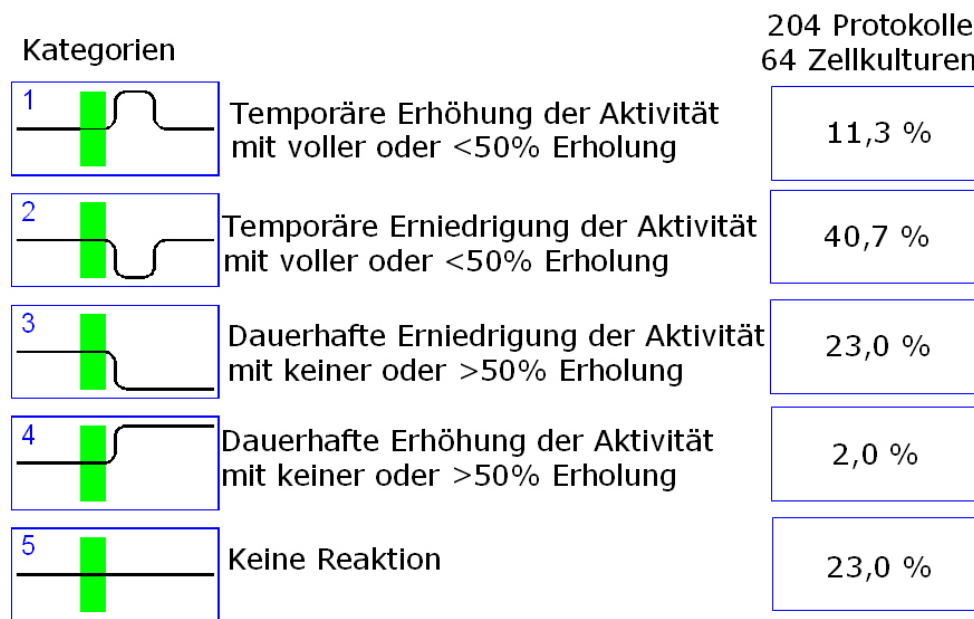


Abb. 4-95: Kategorisierung der Stimulationseffekte.

Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass es sich bei der Wirkung der unterschwelliger Reizung der heterogenen Zellkulturen um einen komplexen biochemischen Vorgang im Zellinneren handelt. Ziel ist es in Zukunft dessen genauen Ablauf zu entschlüsseln und somit eine grundlegende Optimierung der Stimulationsparameter zu erreichen. Ferner ist eine geeignete Wahl der Zelllinien zu beachten. Bei den bisher verwendeten Nervenzellen handelt es sich nicht um myelinisierte Nerven, die Generierung eines Aktionspotentials erfordert folglich weitaus mehr Energie als bei myelinisierte Nervenzellen wie sie bei der Humanapplikation depolarisiert werden.

### 4.3.2 Miniaturspulen für Tierexperimente

Parallel zu den in-vitro Experimenten wurde an Experimentier-Mäusen der Tierklinik München (Dr. Matiasek – LMU München) Stimulationsversuche durchgeführt. Hierfür wurden an Versuchstieren, die bereits vorab für andere Experimente zur Verfügung standen und deshalb geopfert werden konnten, so genannte „Huckepack“-Experimente durchgeführt. Der Ischiadicus-Nerv (Hauptnerv für die Steuerung der Beinbewegung) einer Ratte wurde durch den Tiermediziner frei präpariert. Die Mikrostimulationsspule wurde geeignet positioniert. Keinerlei Position oder auch Stimulationsprotokoll konnte den Nerv erfolgreich depolarisieren.

Daraufhin wurde die Miniaturspule, die um den Faktor 10 größere Version der flussgeführten Spulen (und somit auch einem stärkeren E-Feld), ebenfalls im

Tierexperiment getestet (Abb. 4-96). Diese Geometrie der Flussführung konnte den Nerv erfolgreich reizen. Allerdings war kein merkbarer Unterschied zwischen transversaler (Spaltrichtung senkrecht zum Nervenverlauf) und axialer Stimulation (Spaltrichtung parallel zum Nervenverlauf) erkennbar. Weiterhin gelang die Stimulation auch nur in unmittelbarer Nähe der Spule, der Nerv war nahezu im Spalt.



**Abb. 4-96: Erfolgreiche Stimulation anhand der Miniaturspule**

### 4.3.3 Navigiertes Spulenarray für die Humanmedizin

Sowohl für den wissenschaftlichen Einsatz der TMS als auch für das diagnostische oder therapeutische Ergebnis ist eine exakte Kenntnis über den Ort, die Richtung und die Form des induzierten Wirkfeldes für eine gezielte und fokussierte Stimulation von entscheidender Bedeutung.

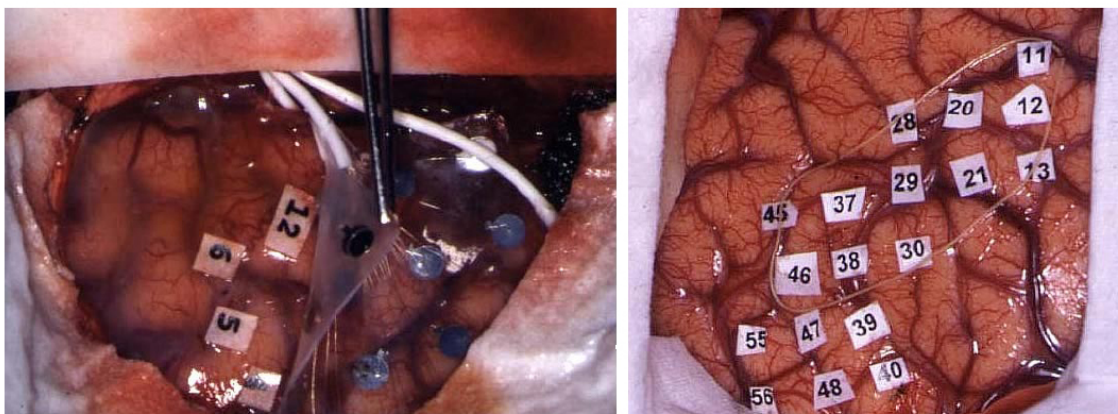
In der klinischen Praxis der TMS ist die Bestimmung des genauen Zielgebietes nach wie vor schwierig. Bei einer TMS des motorischen Areals kann durch schlichtes Ausprobieren die Stimulationsspule entlang des Kopfes bewegt werden, bis eine maximale Muskelantwort erfolgt. Diese Positionierungsmethode ist natürlich unzureichend genau. In der psychiatrischen TMS, also der Stimulation des präfrontalen Kortex als auch bei der Untersuchung höherer kognitiver Funktionen bleibt eine Muskelantwort aus, eine Zielpunktsuche anhand der maximalen Muskelantwort ist folglich unmöglich.

### 4.3.3.1 Kartographie der menschlichen Hirnrinde

Die Kartographie der menschlichen Hirnrinde, auch „brain mapping“ genannt, hat neben den Neurowissenschaften vor allem für die operativ-neurochirurgische Therapie eine herausragende Bedeutung. Die genaue Kenntnis eloquenter bzw. funktionell wichtiger Areale ermöglicht es, Tumore radikaler zu entfernen, ohne beispielsweise wichtige Sprachareale oder motorische Funktionen zu zerstören. Zudem verbessert die patienten-individuelle Gehirnkarte die neurochirurgische Zugangsplanung.

Schon 1870 konnten durch direkte elektrische Stimulation verschiedener kortikaler Areale beim Tier ortsspezifische Reizeffekte nachgewiesen werden [Fritsch 1870]. Heute wird die elektrische Kortexstimulation auch beim Menschen als neurophysiologische Methode zur Korrelation von Anatomie und Funktion angewandt.

Der derzeitige Goldstandard für die Erstellung einer individuellen Gehirnkarte ist die direkte elektrische kortikale Stimulation, eine in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts von Wilder Penfield zum Standard entwickelte Methodik [Penfield 1952]. Hierbei wird die Öffnung des Schädels am wachen Patienten durchgeführt, um während der Operation mit einer Nadelelektrode die Funktion der Gehirnareale zu untersuchen (Abb. 4-97). Diese Methodik ist nicht nur zeit- und kostenintensiv, sondern auch für den Patienten sehr belastend und kann deshalb nur in ausgewählten Fällen durchgeführt werden.



**Abb. 4-97: Herkömmliche Methode (DECS – direkte elektrische corticale stimulation), um eine funktionelle Gehirnkarte zu erstellen.**

Man sucht deshalb nach alternativen brain mapping Methoden, wie etwa der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Magnetoenzephalographie (MEG) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT). All diese Möglichkeiten haben jedoch einen entscheidenden Nachteil: es handelt sich um indirekte Methoden, die eine



Veränderung der Stoffwechselaktivität des Gehirns (PET), die Veränderung durch das Gehirn induzierter Magnetfelder (MEG) oder Unterschiede der Oxygenierung von Blut (BOLD Effekt, fMRI) messen. Durch diese indirekten Messungen werden auch Gehirnareale als funktionell wichtig erkannt, obwohl sie aufgrund anderer für den Untersucher nicht erkennbarer Stimuli aktiviert werden. Beispielsweise ist gerade die fMRI Bildgebung im Bereich von Hirntumoren aufgrund von Shunts, d.h. von Kurzschlussverbindungen zwischen arterieller und venöser Strombahn, sehr fehleranfällig. Aus diesen Gründen gibt es derzeit noch keine wirkliche Alternative zur DCS.

#### 4.3.3.2 Technologie der Neuronavigation

Die Neurochirurgie bietet eine interessante Technik, um die Positionierung der TMS in Zukunft effektiver zu gestalten: die so genannte Neuronavigation (Abb. 4-98).



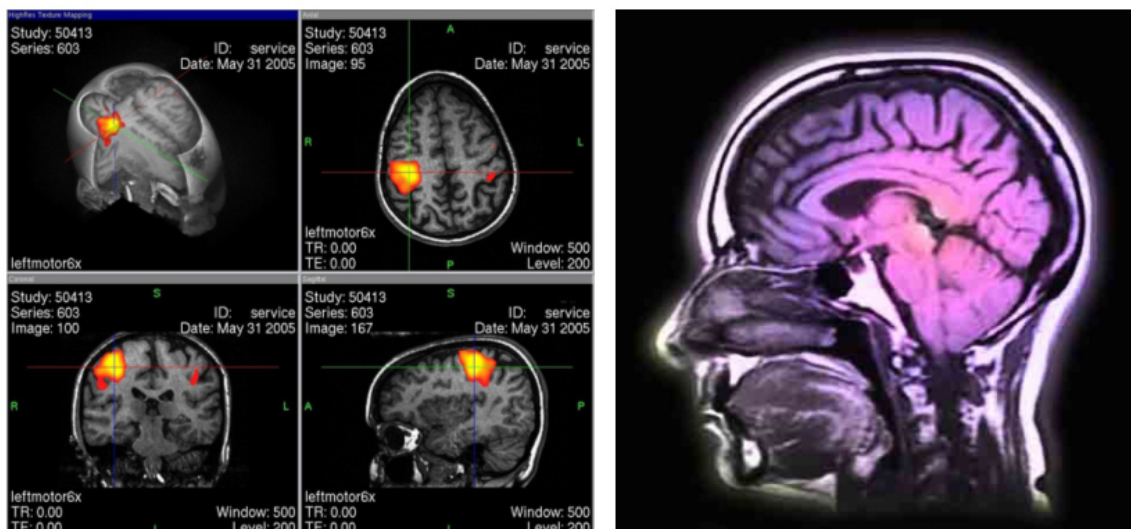
**Abb. 4-98: Neuronavigation: Visualisierung von neurochirurgischen Instrumenten während der OP**

Die Neuronavigation unterstützt neurochirurgische Operationen des Gehirns, indem es die Position der Instrumente im Inneren des Schädels während der Operation anzeigt. Die Instrumente werden dazu während der Operation mit einem optischen (Infrarot) oder akustischen (Ultraschall) Verfahren verfolgt und in Schnittbilder oder dreidimensionale Darstellungen eingeblendet, die vor der Operation (CT, MRT) aufgenommen worden sind. Die Neurochirurgen nutzen die Navigation, um Operationen zu planen und um sich während der Operation im Inneren des Schädels besser orientieren zu können. Während der Operation kann die Position der Instrumente auch in der Tiefe der Hirnstruktur dargestellt

werden. Auf diese Weise können wichtige Areale des Gehirns geschont und unbeabsichtigte Verletzungen von Blutgefäßen vermieden werden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. Dieses Verfahren nutzt keine Röntgenstrahlen, sondern magnetische Felder. Mit einer MRT kann man Schnittbilder des menschlichen Körpers erzeugen, die oft eine hervorragende Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen erlauben (Abb. 4-99 rechts).

Die genaue Kenntnis funktioneller Areale wird anhand der funktionellen Magnetresonanztomographie ermöglicht. Anhand bildgebender Verfahren können vorab interessierende Zielbereiche indirekt lokalisiert werden. Bei einer Untersuchung des Gehirns muss der Proband während eines Scans einem wiederholten Reiz ausgesetzt werden. Dieser Reiz kann z.B. im „Finger-Tapping“ bestehen, hierbei bewegt der Proband die Finger einer Hand nacheinander zum Daumen. Der Stoffwechselfvorgang im Gehirn, der aufgrund dieser Aktivität entsteht, kann durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sichtbar gemacht werden (Abb. 4-99 links).



**Abb. 4-99: rechts: Magnetsresonanztomographie Aufnahme liefert Informationen zu anatomischen Strukturen des Gehirns; links: Aufnahmen des Gehirns eines 24 jährigen Probanden, Übersicht der verschiedenen Beobachtungsebenen einer funktionellen MRT-Aufnahme nach linksseitigem "Finger Tapping", Quelle: Martin Witte, Screenshot, Wikipedia**

Die transkranielle Magnetstimulation bietet ebenfalls die Möglichkeit, Gehirnareale zu stimulieren. So können beispielsweise bei Stimulation des Motorkortex die funktionelle Zuordnung von Gehirnoberfläche und bestimmten Muskeln untersucht werden. Entscheidender Vorteil ist die Nicht-Invasivität; ein Öffnen des Schädels ist nicht notwendig.

#### 4.3.3.3 Navigationssystem für die TMS – Stand der Technik

Es wurden mehrere Versuche unternommen, die Gehirnoberfläche mittels der TMS zu kartographieren, jedoch blieb die genaue Bestimmung des Stimulationsortes schwierig. Die ersten Kartographisierungsversuche des Gehirns mittels TMS wurden anhand einer konstanten und reproduzierbaren Positionierung der Spule durch entsprechende mechanische Vorrichtungen oder durch "Stillhalten" gewährleistet. Eine Korrelation zwischen gedachtem Stimulationsort und Position der Stimulationsspule fehlte jedoch völlig. Negativaspekte dieser Studien waren immer mangelnde Reproduzierbarkeit, was nicht zuletzt auf die nicht vorhandene Navigation zurückzuführen ist.

Die Idee zur Kombination der Neuronavigation mit der TMS besteht darin, dass anstelle eines chirurgischen Instrumentes eine Stimulationsspule zur Anwendung kommt. Der Wirkort des chirurgischen Instruments ist jedoch offensichtlich bekannt; hingegen der genaue Wirkungsbereich einer Stimulationsspule kann nur erahnt werden.

Das erste kommerziell erhältliche Navigationssystem wurde durch die amerikanische Firma BrainSight für Stimulationsspulen des Herstellers Magstim entwickelt. Das System bildet jedoch nur den geometrischen Zusammenhang zwischen dem Spulenmittelpunkt als vermutetes Stimulationsareal und der Gehirnoberfläche – es wird nur ein Lot vom Spulenmittelpunkt auf die Gehirnoberfläche projiziert. Diese Positionierung im Raum berücksichtigt jedoch nicht, wo bei bekannter Spulenlage relativ zum Kopf letztendlich der Stimulationseffekt im Gehirn auftritt. Ebenfalls bleibt unbeachtet, dass der im Gewebe induzierte elektrische Strom sowohl von der Geometrie und Zusammensetzung des Leiters wie auch von der Verteilung der elektrischen Leitfähigkeit des Körpergewebes, also in diesem Falle des Kopfes, abhängt.

Nur eine elektromagnetische numerische Feldrechnung kann die tatsächlich im Gehirn induzierten Ströme und Felder berechnen bzw. simulieren. Aufgrund der Komplexität der Feldrechnung wurde diese bisher nicht in ein Navigationssystem übertragen. Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurden bereits erste Schritte zu einem „echten“ Navigationssystem für die TMS unternommen. Die elektromagnetischen Daten der Stimulationsspule können je nach Verkippungsgrad und Position der Spule relativ zum Kopf online dargestellt werden. Der Anwender bekommt ein direktes visuelles Feedback, wo die elektromagnetischen Felder der Magnetspule im Gehirn aktiv sind [Wendicke 2001].

#### 4.3.3.4 navTMS: Online Visualisierung des Spulenarrays

Im Rahmen des VW-Projektes wurde von Prof. Hartwig Siebner ein Neuronavigationssystem der Firma Localite angeschafft. Dieses Navigationssystem arbeitet wie auch andere mit zwei Infrarot Kameras, die Bewegungen von Objekten im Raum erkennen und in Echtzeit verfolgen können. Im Gegensatz zu anderen Systemen kann dieses nicht nur den Patientenkopf und eine Stimulationsspule verfolgen, sondern auch das entwickelte Spulenarray bestehend aus bis zu vier Spulen.

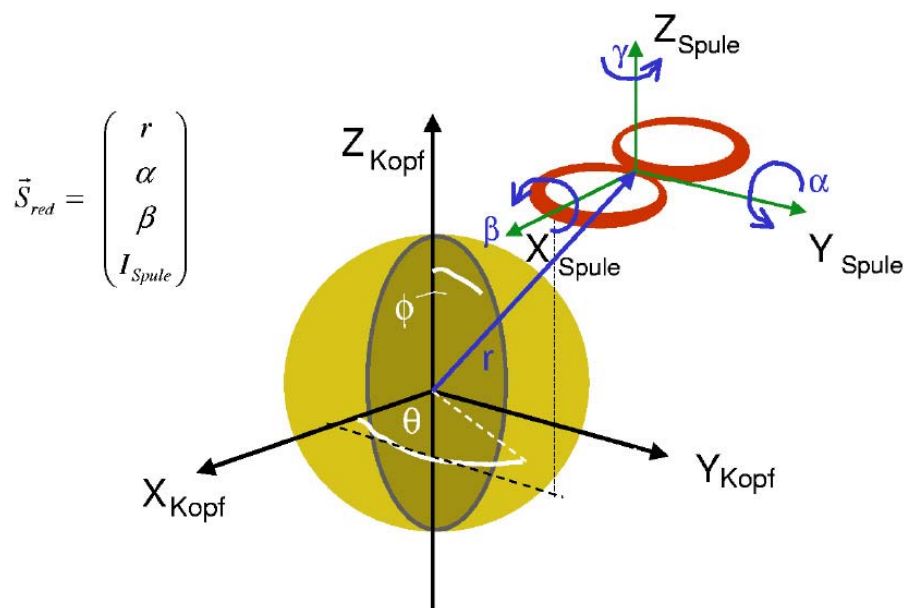


Abb. 4-100: Drei-Schalen Modell des Kopfes und Parameter der Navigation

Grundlage für die Berechnungen der induzierten Felder war ein so genanntes 3-Schalen-Modell, das eine Vereinfachung der elektrischen Eigenschaften des Kopfes abbildet. Das Modell und die Daten der Spulen wurden mittels einer numerischen Simulationssoftware (EM-Studio, CSTs) in den verschiedensten räumlichen Szenarien mit sehr vielen verschiedenen Distanzen, Stromstärken und Verkippungen zueinander berechnet und ausgewertet (Abb. 4-100). Die Ergebnisse wurden als Parameter in eine 4-dimensionale Look-up Table übertragen. Dies wiederum ist die Ausgangsbasis für die speziell für diesen Zweck programmierte Neuronavigationsoftware: Auf Grundlage dieser Look-up Table Daten können auf diese Weise die Feldverteilungen sämtlicher Spulen-Kopf-Positionen interpoliert und mit hoher Genauigkeit bestimmt und dargestellt werden (Abb. 4-101) [Wendicke 2001].

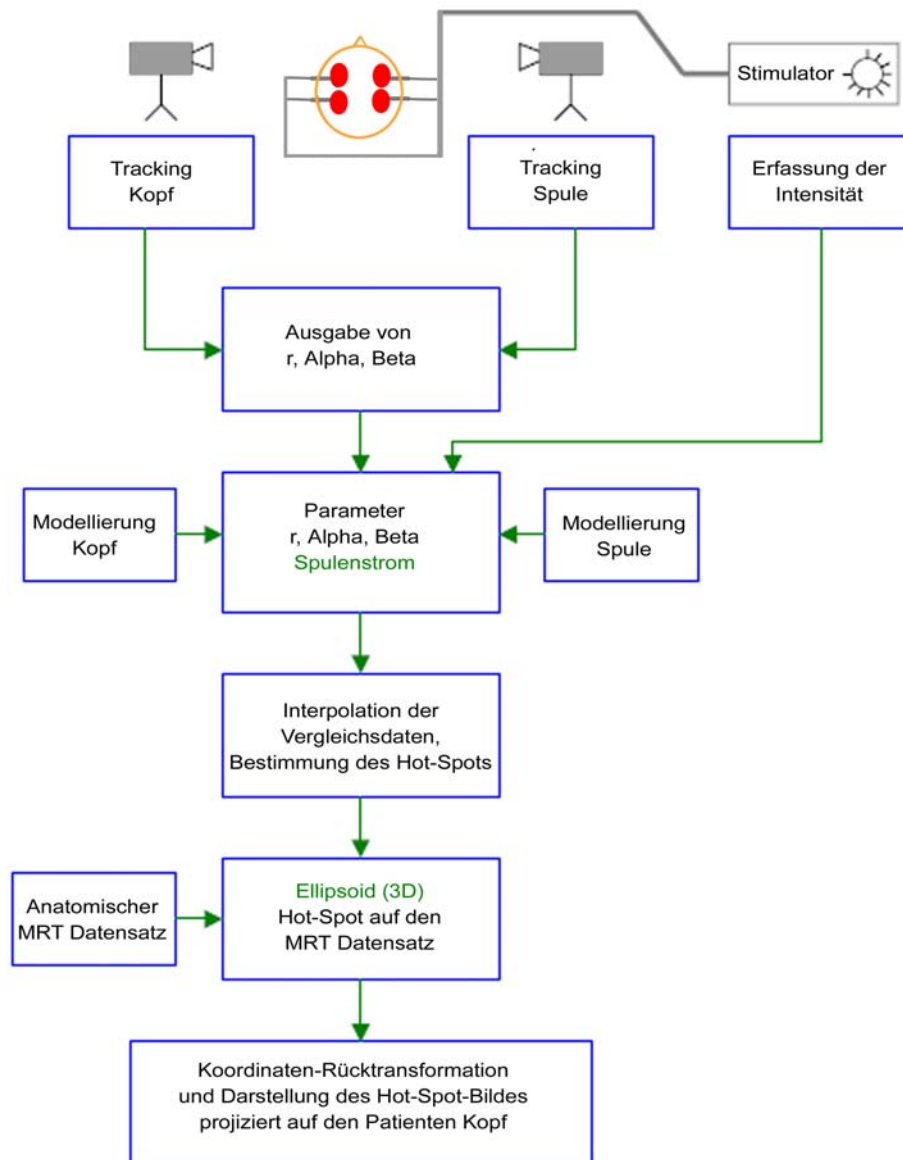


Abb. 4-101: Ablaufdiagramm der entwickelten Navigationssoftware

Das Grundkonzept des oben beschriebenen Systems wurde beibehalten. Die neuen Felddaten (Gradientenfeld und Absolutfeld) des Spulenarrays wurden als Datensatz angefertigt und der Navigationssoftware in Form einer realzeitfähigen Datenbank zur Verfügung gestellt.

Der Anwender kann dabei auswählen ob er das Gradientenfeld der Arrayspule oder das Absolutfeld des elektrischen Feldes als Reizparameter untersuchen möchte. Abbildung 4-107 veranschaulicht die räumliche Verschiebung dieser zwei Parameter. Das Gradientenfeld (schwarze Linie) ist maximal 4mm vom Rand der Spule entfernt. Das Absolutfeld (farbiges

transparentes Oberflächenprofil) des elektrischen Feldes hingegen liefert ein Feldmaximum 20 mm vom Rand (Abb. 4-102).

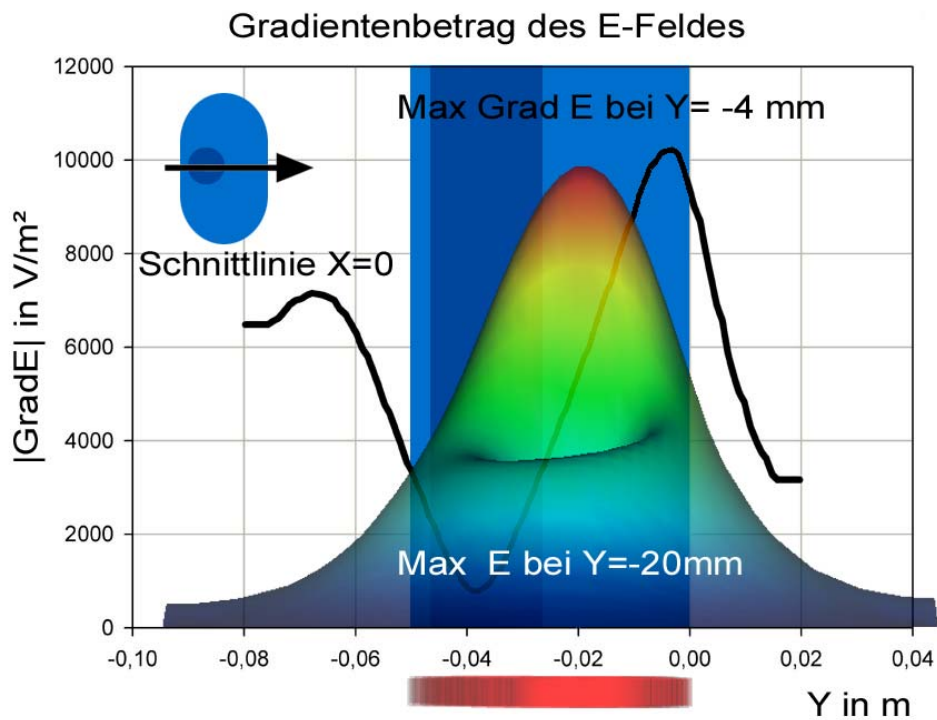


Abb. 4-102: Gradientenbetrag des elektrischen Feldes entlang der Schnittlinie X=0

Die Arrayspulen am Kopf des Patienten (Abb. 4-103) werden vom Trackingsystem erfasst. Die Navigationssoftware ist hinterlegt mit den tatsächlichen Felddaten der Arrayspule in Anhängigkeit von der Spule-Kopf-Lagebeziehung (Abb. 4-104). Je nach wissenschaftlicher Fragestellung können dem Anwender die induzierten Felder – projiziert auf eine Gehirndarstellung des Patienten – angezeigt werden.



Abb. 4-103: Arrayspulen am Kopf eines Probanden

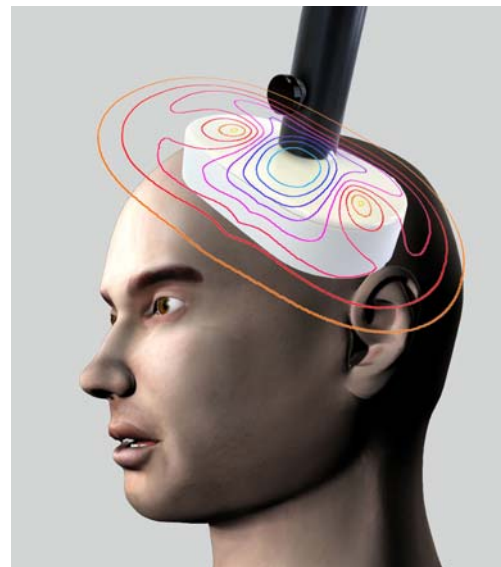
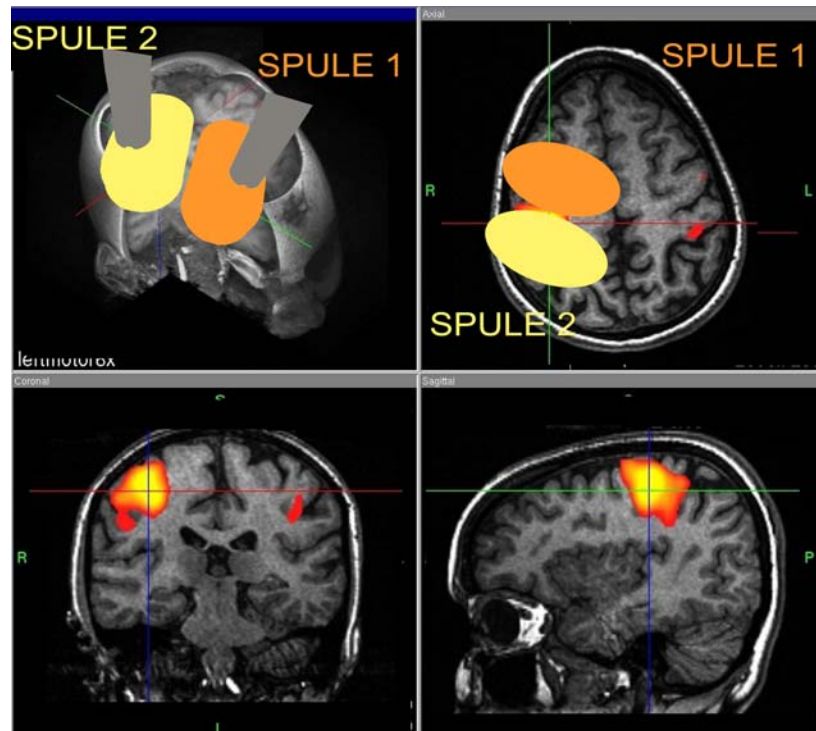


Abb. 4-104: Felddaten der Arrayspule



**Abb. 4-105: Navigation des Spulenarrays (Anmerkung: In gezeigter Stimulationssitzung wurden nur zwei Arrayspulen navigiert.**

Mit dem entwickelten Neuronavigations-System steht erstmalig eine Echtzeit-Visualisierung des Spulenarray zur Verfügung (Abb. 4-105). Das Wesentliche an der navigierten TMS ist eine intelligente Benutzer-Schnittstelle, mit deren Hilfe der Benutzer die Sitzungen in einer kontrollierten und reproduzierbaren Weise planen, durchführen, überwachen und dokumentieren kann. Die technische Innovation bestand zum einen darin, die komplizierten elektromagnetischen Berechnungen mit einer numerischen Methodik durchzuführen, und zum anderen diese in ein analytisch arbeitendes System, das Navigationssystem, zu integrieren. Dieses Hybridsystem macht es möglich, in Echtzeit das induzierte elektrische Feld und somit auch den Stimulationsort darzustellen. Für eine numerische Feldrechnung in Echtzeit mit vergleichbarer Genauigkeit sind derzeit verwendete konventionelle Computer bei weitem noch nicht in der Lage.

Anhand des entwickelten Spulenarrays, bei dem das Gradientenfeld und das Absolutfeld des elektrischen Feldes klar voneinander getrennt sind, sollen in Zukunft die tatsächlich effektiven Stimulationsparameter der Magnetstimulation gefunden werden. Die dreidimensionalen Datensätze der elektromagnetischen Felder wurde in eine Navigationssoftware integriert und lassen sich so mit den Muskelantworten des jeweils kortikal stimulierten verantwortlichen Areals korrelieren.





# 5 Zusammenfassung und Diskussion

## 5.1 Zusammenfassung

Die induktive Magnetstimulation ist ein seit 20 Jahren etabliertes medizintechnisches Verfahren, um bestimmte Gehirnregionen und Muskelgruppen schmerzlos und nicht-invasiv zu depolarisieren. Diese Stimulation erfolgt durch kurze, sehr starke Magnetpulse (200  $\mu$ s Dauer, 1,5 Tesla Stärke), die anhand einer Stimulationsspule aufgebaut werden.

Als Optimierungskriterium stand die räumliche Verteilung der im neuronalen Gewebe induzierten Reizfelder im Vordergrund. Grundlegende Voraussetzung für die Optimierung von Stimulationsspulen ist das Verständnis des zellbiologischen Wirkmechanismus der magnetischen Feldeinkopplung. Entsprechende Untersuchungen wurden bisher aufgrund der fehlenden Spulentechnik nicht durchgeführt. Eine einfache Skalierung herkömmlicher Stimulationsspulen ( $\text{cm}^2$  Stimulationsbereich) ist aus thermisch-physikalischen Gründen nicht möglich. Anhand der Methode der Flußführung wurden mittels der numerischen Feldrechnung sehr kleine (Stimulationsbereich im  $\mu\text{m}$ ), hochfokale Mikrospulen für den Einsatz auf Zellebene entwickelt. Dieses Coil-on-Chip-System liefert erstmalig die Möglichkeit die biophysikalischen Wirkmechanismen der magnetischen Neurostimulation auf Zellebene zu untersuchen. Erste Experimente lieferten überraschende Ergebnisse. Entgegen der weitläufigen Expertenmeinung der Fachliteratur [Basser 1994; Ilmoniemi 1999; Roth 1990; Ruohonen 1998] wurde festgestellt, dass nicht allein der örtliche Feldgradient des induzierten elektrischen Feldes für eine Depolarisation ausreichend ist. Vielmehr wird nun postuliert dass eine Kombination aus Absolutwert, Richtung und Feldgradient für eine erfolgreiche Nervenreizung verantwortlich ist.

Parallel zur Entwicklung einer Mikrospule für den Zelleinsatz wurde eine neue Spulenform entwickelt. Ein Spulenarray, welches bis zu vier Areale gleichzeitig beeinflussen kann,

bestehend aus vier hochfokalen Stimulationsspulen, wurde für die multifokale Stimulation des menschlichen Gehirns dimensioniert. So kann die kognitive Organisationsfähigkeit des Gehirns mittels der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) erstmalig untersucht werden.

Speziell bei der kortikalen Anwendung des Spulenarrays ist eine Neuronavigation der einzelnen Spulen anhand anatomischer Datensätze des Gehirns unumgänglich. Eine Positionierung der Spulen ohne dieses visuelle Feedbacksystem ist zu ungenau. Die Idee zur Kombination dieser stereotaktischen Navigation mit der Magnetstimulation besteht darin, dass anstelle eines chirurgischen Instrumentes eine Stimulationsspule navigiert wird. Visualisiert werden nicht nur die Spule relativ zum Kopf sondern auch die komplexen elektromagnetischen Felder. Auf einer drei-dimensionalen Rekonstruktion der Gehirnoberfläche wird der aktive Reizbereich der jeweiligen Stimulationsspule eingeblendet. Bis zu vier Spulen können mit dem System gleichzeitig navigiert werden. Weiterhin ist es möglich die verschiedenen postulierten Reizparameter (Absolutwert, Gradientenfeld) des Spulenarray anzuzeigen.

## 5.2 Mikrospule - Möglichkeiten des Coil-on-Chip Systems

Durch die Symbiose der flussgeführten Mikrospule mit dem Neurochip des CNNS (Prof. Gross, CNNS) hat sich ein völlig neuer Ansatz für die grundlegende Optimierung der Magnetstimulation und der Entschlüsselung ihrer zellulären Mechanismen ergeben: Da die Nervenzellkulturen lediglich eine Fläche von etwa 10 mm<sup>2</sup>, eine Dicke von 5-10 µm und keine abschirmenden Knochen- und Gewebestrukturen haben, sind keine derart großen Eindringtiefen wie bei der TMS am menschlichen Schädel (ca. 3-4 cm) erforderlich. Für die Stimulation dieser Zellkulturen sind also Verstärkersysteme wesentlich geringerer Leistungsaufnahme und Spulen wesentlich geringerer Größe ausreichend. Dadurch ließen sich die Wirkungen quasi beliebiger Stimulationsmuster bis zu einer Frequenz von ca. 20000 Hz nun erstmalig testen. Bestimmte Stimulationsprotokolle waren in der Lage, die Nervenzellkultur in Ihrer Aktivität zu hemmen bzw. zu erregen. Dieser Effekt konnte reversibel und irreversibel gezeigt werden. Es wurden zudem völlig neue Effekte entdeckt, die bisher unentdeckt blieben da die entsprechenden Stimulationsmuster technisch nicht durch herkömmliche Stimulationssysteme darstellbar sind. Vor allem die Fähigkeit bestimmter Pulsmuster die Nervenfasern zu inhibieren, birgt medizinisch betrachtet ein großes Potential in der Therapie von Depressionen, Schmerz und weiteren Krankheiten, die durch eine erhöhte Grundschwelle gekennzeichnet sind. Das auf Zellebene skalierte Stimulationsszenario ist nun die ideale Plattform um zukünftig noch offene Fragestellungen im Bereich der Magnetstimulation zu beantworten.

## 5.3 Navigiertes Spulenarray - Neue Therapieansätze in der Neurorehabilitation

Da bei der induktiven Stimulation in den Neurowissenschaften nur herkömmliche großflächige Stimulationsspulen zum Einsatz kommen, hat unter anderem wegen der mangelnden Multifokalität, d.h. die Eigenschaft mehrere Gehirnareale gleichzeitig und interaktiv zu stimulieren, eine großflächige Verbreitung der induktiven Magnetstimulation noch nicht stattgefunden.

Das entwickelte navigierte Spulenarray ermöglicht nun erstmalig eine repetitive Magnetstimulation mehrerer neuronaler Zielstrukturen über kleine hochfokale Stimulationsspulen. Somit können neuartige Stimulationsprotokolle appliziert werden, die neurowissenschaftliche Erkenntnisse zur zentralen Reorganisation (Plastizität) nutzen. Derartige multifokale synchronisierte Stimulationsprotokolle stellen eine viel versprechende Strategie dar, die therapeutische Effizienz der repetitiven Magnetstimulation zu maximieren. Anhand der neuen Spulentechnik kann nun untersucht werden ob eine multifokale hochfrequente rTMS im Gehirn, die ein physiologisches Bewegungsmuster im stimulierten Arm / Bein induzieren kann, einer monofokalen elektrischen Stimulation der Peripherie in der Neurorehabilitation von zentralbedingten Paresen überlegen ist.

Die komplizierten elektromagnetischen Felder des Spulenarray und ihre Wechselwirkungen mit menschlichem Gewebe wurden anhand der numerischen Feldrechnung entschlüsselt. Resultat ist zum einem ein Neuronavigationssystem, welches dem Anwender in Echtzeit das effektive Stimulationsfeld abhängig des Spulen-Kopf-Abstandes, der Spulenverkipfung und letztendlich der Reizintensität visualisiert. Zum anderen wurde aus den Erkenntnissen zahlreicher Spulenprototypen der eigentliche Reizmechanismus der Magnetstimulation untersucht. Ergebnis ist eine völlig neuartige extrem fokale Stimulationsspule, die im Quadrupel als Spulenarray agiert. Bis zu vier Gehirnareale können erstmalig gleichzeitig untersucht werden.

Durch Kombination des Spulenarrays mit der Neuronavigation testet derzeit der Neurologe Prof. Siebner (Neurologische Uniklinik Kiel), ob bestimmte physiotherapeutische Behandlungen die Erregbarkeit im motorischen System ändern, und ob solche Veränderungen mit einer Verbesserung der motorischen Funktionen einhergehen. Physiotherapeutische Strategien lassen sich so auf ihre Wirkungsweise hin testen und außerdem helfen die Untersuchungen, die Erholungsprozesse, die sich dabei im Gehirn abspielen, besser zu verstehen. In einem anderen Ansatz überprüft das Forscherteam, ob

durch niedrigfrequente rTMS über der gesunden Hemisphäre die motorischen Funktionen der gelähmten Hand verbessert werden können.

Die aktuellen Resultate bilden wichtige Grundlagen für das biologische Verständnis der Neurorehabilitation und liefern möglicherweise neue Ansätze für die medizinische Praxis. So könnte die kortikale Enthemmung prädikativ sein für eine mögliche Erholung und damit helfen, jene Patienten im Voraus zu erkennen, die am besten von einer Rehabilitation profitieren. Auch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass bilateral aktivierende Rehabilitationsansätze besonders effizient sein könnten.

# Literaturverzeichnis

Barker AT, An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation, *Journal of Clinical Neurophysiology*, Vol. 8, pp. 26–37, 1991.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL, Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, *Lancet* 8437, pp. 1106-1107, 1985

Barker AT, Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles, In: Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworth, Boston, pp. 55-72, 1990

Basser PJ, Focal Magnetic Stimulation of an Axon; *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 41, No. 6, 1994

Baureus-Koch CLM, Sommarin M, Persson BRR, Salford LG, Eberhardt JL, Interaction Between Weak Low Frequency magnetic Fields and Cell Membrans, *Bioelectromagnetics* 24, pp. 395-402, 2003

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekt, *Nervenarzt* 68, pp. 778-784, 1997

Cadwell et al, Principles of magnetoelectric stimulation, In: Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworth, Boston, pp. 13-32, 1990

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG, Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation, *Neurology* 48, pp. 1398-1403, 1997

Counter et al, Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 89, pp. 341-8, 1993

Currá A, Romeo S, Iantorno V, Vacca L, Berardelli A, Manfredi M, Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on sequential rapid arm movements in Parkinson's disease, *European Journal of Neurology* 3, Suppl. 5, 191, 1996

Davey K, Epstein CM, Magnetic stimulation coil and circuit design. *IEEE Trans Biomed Eng*; 47, pp. 1493-9, 2000

Düzel E, Keine Auswirkungen der transkraniellen Magnetstimulation auf die kurzzeitige Gedächtnisspanne von Normalpersonen, *Z EEG EMG*, 1992

Eguchi Y, Ogiue-Ikeda M, Ueno S, Control of orientation of rat Schwann cells using an 8-T static magnetic field, *Neuroscience Letters* 351, pp. 130 – 132, 2003

Ella R, Marocco J, Zwanzger P, Baghai TC, Schüle C, Deiml, T, Rupprecht R, Padberg F, Evaluation of a novel sham condition for repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); in press, 200X

Ferbert et al, Does transcranial magnetic stimulation influence memory? *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75 (1) 43, 1990

Foerster A, Schmitz JM, Nouri S, Claus D, Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: Heart rate and blood pressure changes, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 104, pp. 207–212, 1997

Fritsch G, Hitzig E, Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns, *Arch Anat Physiol Wiss Med* 37, pp. 300–332, 1870

Gates et al, Alack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia*. Vol. 33(3), pp. 504-508, 1992

George MS, Avery D, Nahas Z, Molloy M, Oliver NC, Risch SC, Arana, GW, rTMS studies of mood and emotion, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51 Suppl, pp. 304-314, 1999

George MS, Nahas Z, Kozel F, Xingbao L, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust M, Bohning D, Mechanisms and State of the Art of Transcranial Magnetic Stimulation. *J ECT* 18(4), pp. 170-181, 2002

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM, Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression, *Neuroreport* Vol. 14, pp. 1853-1856, 1995

Goodwin TJ, Physiological and molecular genetic effects of time-varying electromagnetic fields on human neuronal cells, *NASA/TP-2003-212054*

- Gordon et al, Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(5), pp. 371-377, 1990
- Greenberg BD, George MS, Effect of prefrontal rTMS in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study, *Am J Psychiatry*, Vol. 154 (6), pp. 867-869, 1997
- Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH, TMS in mania: a controlled study, *Am. J. Psychiatry* Vol. 155, pp. 1608-1610, 1998
- Gross GW, Rhoades BK, Reust DL, Schwalm FU, Stimulation of monolayer networks in culture through thin film indium-tin oxide recording electrodes, *Journal of Neuroscience Methods* 50, pp. 131-143, 1993
- Guggisberg AG, Dubach P, Hess CW, Wüthrich C, Mathis J, Motor evoked potentials from masseter muscle induced by Transcranial magnetic stimulation of the pyramidal tract: the importance of coil orientation., *Clinical Neurophysiology* 112, pp. 2312–2319, 2001
- Hsu KH, Durand DM, Prediction of neural excitation during magnetic stimulation using passive cable models, *IEEE Trans Biomed Eng*, Vol. 47, pp. 463-471, 2000
- Ikehara T, Park KH, Yamaguchi H, Hosokawa K, Houchi H, Azuma M, Minakuchi K, Kashimoto H, Kitamura M, Kinouchi Y, Yoshizaki K, Miyamoto H, Effects of a Time Varying Strong Magnetic Field on Release of Cytosolic Free Ca<sup>2+</sup> From Intracellular Stores in Cultured Bovine Adrenal Chromaffin Cells, *Bioelectromagnetics* Vol. 23, pp. 505-515, 2003b
- Ikehara T, Yamaguchi H, Hosokawa K, Miyamoto H, Aizawa K, Effects of ELF Magnetic Field on Membrane Proteine Structure of Living HeLa Cells Studied by Fourier Transform Infrared Spectroscopy, *Bioelectromagnetics* Vol. 24, pp. 457-464, 2003a
- Ilmoniemi RJ, Ruuhonen J, Karhu J, Transcranial magnetic stimulation - a new tool for functional imaging of the brain, *Crit Rev Biomed Eng*, Vol. 27, pp. 241-284, 1999
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H, Motor thresholds in humans. A transcranial magnetic stimulation study comparing different pulseforms, current directions and stimulator types, *Clin Neurophysiol*, Vol. 112, pp. 250-258, 2001
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, *Neurowissenschaften*, Spektrum, 1995
- Klein E, Kolsky Y, Puyarovsky M, Koren D, Christyakov A, Feinsod M, Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot-study, *Biol. Psychiatry* Vol. 46, pp. 1451-1454, 1999b

Klein E, Kreinin I, Christyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M, Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study, *Arch. Gen. Psychiatry* Vol. 56, pp. 315-320, 1999a

Levy et al, Safety studies of electrical and magnetic stimulation for the production of motor evoked potentials, In: Chokroverty S (ed) *Magnetic Stimulation in clinical neurophysiology*, Butterworth, Boston, pp. 165-172, 1990

Maccabee PJ, Stimulation of the Human Nervous System Using the Magnetic Coil, *Journal of Clinical Neurophysiology* 8 (1), pp. 38-55, 1991

Mally J, Stone TW, Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation, *J. Neurol. Sci.*, Vol. 162, pp. 179-184, 1999

Marzi CA, Miniussi C, Maravita A, Bertolasi L, Zanette G, Rothwell JC, Sanes JN, Transcranial magnetic stimulation selectively impairs interhemispheric transfer of visuo-motor information in humans, *Exp. Brain Res.*, Vol. 118, pp. 435–438, 1998

McCann DU, Kimbrell DA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE, Wassermann EM, Willis MW, Post RM, Repetitive transcranial stimulation for posttraumatic stress disorder, *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 55, pp. 276-279, 1998

Mentschel C, Die rTMS des primärmotorischen Handareals bei Morbus Parkinson: kinematische und elektrophysiologische Untersuchung überdauernder Effekte auf die Handmotorik, Dissertation an der Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, 2002

Meyer BU, *Die Magnetstimulation des Nervensystems*, Springer-Verlag, 1992

Meyer J, *Magnetic Stimulation of Neuronal Cell Cultures on Multielectrode Arrays*, Diplomarbeit am LME TUM, 2005

Nielsen JF, Klemar B, Kiilerich H, A new highfrequency magnetic stimulator with an oil-cooled coil, *J Clin Neurophysiol*, Vol. 12, pp. 460-467, 1995

Padberg F, Zwanzger P, Ella R, Rupprecht R, Möller HJ, Antidepressiva wirken nicht, für die Elektrokonvulsion ist es noch zu früh - Schließt die Magnetstimulation die therapeutische Lücke?, *MMW-Fortschr. Med. Sonderheft* 2 (146. Jg.), pp. 16-17, 2004

Pascual-Leone A, Catala D, Lasting beneficial effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation on slowness in Parkinson's disease, *Neurology*, Vol. 45 Suppl., A315, 1995



Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole' J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers, , *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 89, pp. 120–130, 1993

Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala FD, Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drugresistant depression, *Lancet* 348, pp. 233-237, 1996

Pascual-Leone A, Valls- Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M, Akinesia in Parkinson's disease, I. Shortening of single reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, Vol. 44, pp. 884-891, 1994a

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M, Akinesia in Parkinson's disease, II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation, *Neurology*, Vol. 44, pp. 892-898, 1994b

Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M, Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex, *Brain*, Vol. 117, pp. 847-858, 1994c

Pascual-Leone et al, Induction of speech arrest and counting errors with rapid rate transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, Vol. 41(5), pp. 697-702, 1991

Pascual-Leone et al, No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation, *Neurology*, Vol. 42, pp. 647-51, 1992

Paus T, Imaging the brain before, during and after transcranial magnetic stimulation, *Neuropsychologica*, Vol. 37, pp. 219-224, 1999

Paus T, Jech R, Thompson C, Comeau R, Peters T, Evans A, Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of human cerebral cortex, *J. Neurosci.*, Vol 17, pp. 3178-3184, 1997

Penfield W, Rasmussen T, *The cerebral cortex of man*, Maximillian, New York, 1952

Ravnborg M, Knudsen GM, Blinkenberg M, No effect of pulsed magnetic stimulation on the blood brain barrier in rats, *Neuroscience*, Vol. 38/1, pp. 277-280, 1990

Roth BJ, Basser PJ, A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 37, pp. 588-596, 1990

Ruohonen J, *Transcranial Magnetic Stimulation: Modelling and New Techniques*, Dissertation an der Helsinki University of Technology, 1998

Sackheim HA, Magnetic stimulation therapy and ECT (commentary), *Convulsive Therapy*, Vol. 10, pp. 255–258, 1994

Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P, Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex, A glucose metabolic study, *Neurology*, Vol. 54, pp. 956-963, 2000

Tegenthoff M, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Foerster AF, Nicolas V, Dinse HR, Improvement of Tactile Discrimination Performance and Enlargement of Cortical Somatosensory Maps after 5 Hz rTMS, *Plos Biology*, Vol. 3, Issue 11, pp. 01-10, 2005

Tergau F, *Gewitter im Gehirn - Neue Verfahren zur Therapie von Epilepsien*, Georgina Augusta 2, pp. 124 – 128, 2003

Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL, Methodology and application of TMS mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl.* 51, pp. 48-54, 1999

Tiitinen H, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Kamppuri J, Ollikainen M, Ruohonen J, Näätänen R, Separation of contamination caused by clicks from responses elicited by transcranial magnetic stimulation, *Clinical Neurophysiology*, Vol. 110, pp. 982–985, 1999

Ueno S, Tashiro T, Harada K, Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields, *J. Appl. Phys.*, 64(10), pp. 5863 – 5864, 1988

Vachenauer R, *Zur Optimierung der repetitiven Magnetstimulation*, Dissertation am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 1998

Walsh V, Rushworth M, A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology, *Neuropsychologia*, Vol. 37, pp. 125-35, 1999

Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, Hallett M, Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 101, pp. 412-417, 1996

Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG, Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 85, pp.1-8, 1992

Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole´ J, Toro C, Cohen LG, Hallett M, Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 89, pp. 424–433, 1993

Wassermann EM, Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, Vol. 108(1), pp. 01-16, 1998

Wendicke K, Quantitative determination of the stimulated cortical area in transcranial magnetic stimulation (TMS) Diplomarbeit am Lehrstuhl für Steuerungs- und Regelungstechnik der Technischen Universität München, 2001

Weyh T, Magnetstimulation neuronaler Systeme, Dissertation am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 1995

Weyh T, Wendicke K, Mentschel C, Zantow H, Siebner HR, Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight shaped coils used for repetitive transcranial magnetic stimulation, *Clinical Neurophysiology*, Volume 116, Issue 6, pp. 1477-1486, 2005

Wolf B, Brischwein M, Grothe H, Stepper C, Ressler J, Weyh T, Lab-on-a-chip Systems for Cellular Assays. In: Urban, G. (ed.) *BioMEMS*, Springer-Verlag, Dordrecht (NL), pp. 269-308, 2006

Wolf B, Brischwein M, Otto AM, Grothe H, Chip statt Maus: Zur Bedeutung multiparametrischer biohybrider Bauelemente in Toxikologie und Pharmascreening. *Technisches Messen* 70 (12), pp. 553-556, 2003

Zantow H, Optimierung des Strom-Zeitverlaufs für die Depolarisation von Nervenzellen, Dissertation am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der Technischen Universität München, 2006