

Neuroprothetik

Inhaltsverzeichnis

1	Neuroanatomie + -physiologie.....	1
1.1	Makroanatomie	1
1.2	Kortikale Mikroanatomie	2
1.3	Neurophysiologie.....	2
1.4	Elektrophysiologie.....	2
2	Elektrophysiologische Messtechniken.....	3
2.1	Technische Grundlagen.....	3
2.2	Invasive Elektrophysiologie.....	3
2.3	Nicht invasive Methoden EEG & MEG.....	5
2.4	Digitale Signalverarbeitung	6
3	Grundlagen maschinellen Lernen	7
3.1	Features + Klassen.....	7
3.2	Eigenschaften von Features.....	7
3.3	Grundprinzipien der Klassifikatoren.....	8
3.4	Anwendungen	9
4	EEG Perprozessierung.....	10
4.1	Zeitliches Filtern/Glätten	10
4.2	Räumliches Filtern/ Rereferenzierung.....	11
4.3	Artefakt Entfernung.....	11
5	Klinische Aspekte: Hirnschrittmacher + Neuroprothesen.....	12
5.1	Tiefen Hirnstimulation [THS]	12
6	Ethische Aspekte intelligenter Implantate.....	14
6.1	Machine Learning.....	14
6.2	Behandlung von Krankheit mithilfe invasiver intelligenter Implantate.....	15
6.3	Statische Inferenz: Modelle.....	16

- Studierende können die wichtigsten Elemente des zentralen Nervensystems und ihre funktionelle Rolle beschreiben
- Studierende kennen die grundlegenden physiologischen Mechanismen neuronaler Kommunikation
- Studierende verstehen die Beziehung zwischen Neurophysiologie und EEG/MEG-Signalen

1 Neuroanatomie + -physiologie

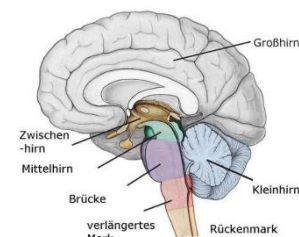
1.1 Makroanatomie

PNS: Spinalnerven [über Rückenmark → Körper]; Hirnnerven [direkt aus Hirnstamm → Körper]; Darmnervensystem

ANS (Steuerung des Grundaktivierungszustandes): Sympathikus [aktivierend]; Parasympathikus [hemmend]

ZNS: Rückenmark; Hirnstamm (Verlängertes Mark; Brücke; Mittelhirn); Kleinhirn; Zwischenhirn (Zentrale Verbindungstelle: Hirnstamm – Großhirn [Thalamus]); Großhirn (Größter Volumen-Anteil des Gehirns)

Orientierung: Forell-Achse [Hirnstamm]; Meynert-Achse [Großhirn]



Großhirnrinde [Kortex]:

Lateral Sicht:

Somatotope Organisation [Prämotorisch + Primärmotorisch]: Körperteil = zugeordnetes Areal; Arealgröße $\propto$ Sensorik Präzision des Körperteils

Sulci (Furchen); Gyri (Rundungen)

Frontal (Präfrontal → Exekutiv); Temporal → Auditorisch; Parietal → Assoziation + Orientierung; Okzipital → Visual

Sylvische Fissur [Frontal-Temporal]; Rolandische Fissur [Frontal-Parietal] → Sensorimotorisch

Somatosensorik [Parietal]; Somatomotorik [Frontal]: NUR Willkür-Motorik

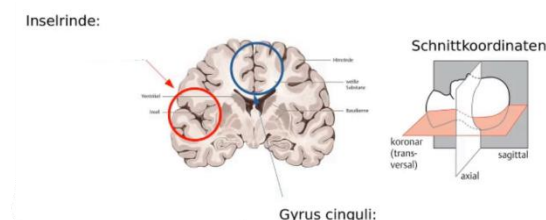
Primärmotorisch = tatsächliche Handlungsausführung

Prämotorisch & Supplementär-motorisch = Planung/Rückkopplung von Bewegung

Koronar Schnitt:

Inselrinde [Innenseite der Sylvischen Fissur]: → olfaktorisch, gustatorisch, Nozizeptor Reize + Emotionale Integration

Gyrus cinguli [Innenseite Rolandische Fissur, um corpus calosum „gewickelt“]: → Entscheidung, Konfliktmonitoring



Pyramidenbahn:

Motorische Steuerung: Primärmotorischer Kortex → Peripherie → Hirnstamm → Rückenmark → Motorneuron → Motorische Endplatte → Neurotransmitter: Acetylcholin → Muskel → Feedback: Sensorische Neuronen → a) Rückenmark → Reflex = autonom von Steuerung über Gehirn] b) Kortex

Pyramidenbahn + Pyramidenkreuzung: rechter Kortex = Steuerung der linken Körperhälfte

Rückkopplung = Korrektur geplanter Bewegung in Bezug auf ...

Kleinhirnschleife: → Koordination, Gleichgewicht

Basalganglienschleife: → Filterfunktion, Feinabstimmung, Inhibition unerwünschter Bewegungen, Abgleich des Bewegungsablaufs mit Planung/Sinnesempfinden

Lage: subkortikal im Großhirn an Seiten Ventrikel (= Hohlraum gefüllt mit Flüssigkeit);

Innerhalb/zwischen Hirn liegt Thalamus

Aufbau: Striatum [Nucleus Caudatus, Putamen]; Globus pallidus [Externus, Internus];

Substantia nigra [pars compacta, pars reticularis]; Nucleus subthalamicus

Rückkopplung: [Kortex → Striatum → Verschaltungsketten mit Pallidum & Nucleus]

Pfade: Exzitatorisch auf Kortex [direkt] ← → Hemmend [indirekt] = Balance → ←

Krankheitsbild: Parkinson (THS), Corea-Huntington

1.2 Kortikale Mikroanatomie

graue Materie [Außen]: → Informationsverarbeitung; Weiße Materie [Innen]: Gliazellen (→ Stützfunktion), Faserverbindungen

Aufbau: 6. Ebenen mit individuell charakteristischen Zellen [Anteil max. Pyramidenzellen]

Polarität: Zellen mitgefaltet in Gyrus/Sulcus → Polarität der Zellen nicht immer parallel zueinander (Radiale + Tangentiale Pole)

1.3 Neurophysiologie

RP: -70 mV [Na⁺, K⁺]

Dendriten [Empfangen Postsynaptische Potentiale] → Soma → Änderung des Ruhepotential →

Schwellschspannung → AP [Na⁺ Einstrom, K⁺ Ausstrom] → Axon [Aktivierung: Weiterleitung des AP] →

Neurotransmitter [Bouton] → Synapse

Leaky integrator: verschiedene Postsynaptische Potentiale werden über die Zeit aufsummiert. Nicht endlos, da Rückstellkraft [Ruhepotential Aufrechterhaltung]. Integrator verliert mit der Zeit an Kraft

Neurotransmitter: PNS: Acetylcholin; ZNS: Glutamat +, γ - Aminobuttersäure -, Glycin -, Dopamin [Basalganglien]

Postsynaptische Rezeptoren: Ionotrop [Direkt] (Glutamat); Metabotrop [indirekt: Signalkaskaden] (Dopamin)

1.4 Elektrophysiologie

EEG: direkte Kopfhautmessung der Elektrischer Aktivität, Potentialschwankungen [Summierte synchroner, identisch gepolter postsynaptischer Potentiale = Lokales Feld Potential] außerhalb der Zellen (LFP sind langsamer als AP)

Signalursprung/Quelle: Pyramidal Schicht

Problem: Strom muss noch durch Schädel/Kopfhaut etc. → Effekt: Strom fließt horizontal ab → Signal verschmiert

Fish-Eye Effekt: Nur die Oberflächenaktivität sichtbar

- Wichtigste technische und messtheoretische Grundlagen kennen
- Wichtigste Messtechniken kennen
 - Art der Techniken? Quelle der abgeleiteten Signale? Anwendungsbereiche?
- Wichtigste Konzepte der Signalverarbeitung kennen
- Wichtigste technologische Entwicklungsfelder kennen

2 Elektrophysiologische Messtechniken

Elektrophysiologie = Untersuchung el. Eigenschaften von bio. Zellen/Gewebe (Ionen-Kanäle + Organe)

Elektrophysiologie: Messung von Spannungsdifferenz relativ zur Referenzelektrode

2.1 Technische Grundlagen

Signalableitung: Differenzenmessung → Verstärkung → Digitalisierung [AD- Wandler]

Relative Messung (Spannungsdifferenz): Veränderung im el. Feld relativ zu einer Referenz [Ground (Bias)]

Digitalisierung: Analog → Zeit + Wertdiskret = digital abspeichbare Messwerte

Abtastung/Sampling: Analoge Signal zeitlich diskretisiert

Häufigkeit der Abtastung [Hz]

Bestimmt max. messbare Frequenz die in einem analogen Signal abgreifbar ist

Abtastrate $\propto$ Präzision/Genauigkeit

Nyquis-Shannon: $f_{\text{Abtast}} > 2 \cdot f_{\text{max}}$

$f_{\text{Abtast}} = n \cdot f_{\text{max}}$ (innerhalb einer Phase wird das Signal $n \times$ abgetastet)

Quantisierung: in Amplitude diskretisiert

Unterteilung/Diskretisieren der Amplitude → Auflösung der Amplitude

1/8 der Signalreichweite

Schrittweite $\propto$ 1/Signalreichweite

2.2 Invasive Elektrophysiologie

Intrazelluläre Elektrophysiologie:

Messung: elektrische Aktivität einzelner Zellen/Ionen-Kanäle, RP [-60 mV] aus dem als Vergleich einzelne AP abgeleitet werden

Technik Patch-Clamp: mit Mikropipette Zelle ansaugen und lokale Messung einzelner Ionen Kanäle oder ganzen Zelle

Intrakranielle Elektrophysiologie:

Kortikographie [auf Kortex] Oberhalb (epidural); unterhalb (subdural) der Hirnhaut

Intrakortikal [innerhalb Kortex] mit Elektroden [Mikro/Makro] eindringend in Kortex

Tiefenableitung [in white matter] Elektrodenstäbe die mehrere Signale auf unterschiedlicher Tiefe ableiten

*Tiefenableitung weniger invasiv als Elektrokortikographie, weil die Elektrodenstäbe sehr dünn sind und der Schädel nicht entfernt werden muss, um Zugriff auf den Kortex zu bekommen.

Elektrodenart [Mikro vs. Makro] entscheidet Signalableitung

Gitter + Streifen: [Kortikographie]; Makro-/Mikro [Tiefenableitung: Makro am Schaft + am Ende Mikro]; Mikroarray [intrakortikale]

Mikro → IMMER AP Messung

Signalarten:

LFP: Summe des umliegenden Gewebes um eine Elektrode NICHT AP sondern postsynaptische Spannungsschwankungen (integrierter Input der umliegenden Neuronen)

Kortikographie; Tiefenelektroden (Mikro- & Makro)

MUA: AP Messung

NUR Mikroelektroden

LFP → MUA: Mikro + Makro → LFP → Filtern (Nur hochfrequente Aktivität > 500 Hz) + Ableitungen → MUA

MUA → SUA: Filter (einzelne AP) → Cluster (Spike Sorting: Sortieren nach Form, Dauer, Amplitude, Morphologie)

Messung:

Intraoperativ → Lokalisation [MUA];

Postoperativ → Marker [LFP] Klinische Marker (z.B Parkinson: pathologische beta-aktivität zur Anpassung der Stimulation)

Closed loop → Machine learning [LFP]

Krankheiten/Anwendung:

Bewegungsstörungen: Parkinson, Tremor, Tourette, Dystonie → Stimulator-Implantation

Andere: Epilepsie, Zwangsstörung, Schmerzstörung, Depression

Parkinson

Tiefenhirnstimulation → Elektrodenlokalisation [Subthalamischer Nukleus]

MUA: je nach Lokalisation andere Signalgenerations

Epilepsie

Prächirurgische Lokalisation: Chirurgisches Entfernen der Anfalls Region nach genauer Lokalisation [Wo im Temporallappen (anterior Hippocampus oder Amygdala): epileptische Aktivität früher im Hippocampus (folglich Ursprung)]

BCI

Mikroarray [motorischen Kortex] → Steuerung eines „Spellers“ mit Hirnaktivität

Kartographie

Bestimmung: Areal – Funktion Zusammenhang; Correlation Aktivität in bestimmten Arealen mit bestimmter Aufgabe: Systematische Aktivität von Hirnfunktion bei Tätigkeiten

Gedächtnis

Hippocampus → SUA ableitung: z.B. selektive Neuronaw. auf Stimulus

2.3 Nicht invasive Methoden EEG & MEG

Elektroenzephalographie: el. Spannungsdifferenz auf Kopfhaut

Montage: Vergleichbarkeit [Standard-Platzierung]

10-20: Fixpunkte [Nasion - Inion] [Präaudicular]; Unabhängig von Kopfform und Kopfgröße;
Unterschiedliche Elektrodendichte

Geodesic: Ecodistante Elektrodenanordnung; Elektrische Bandgitter (absolute Abstände konstant)

Referenz: verschiedene Verteilung des Elektrischen Signal

Während Messung: Cephalisch oder Extracephalisch

Nachträglich: Referenzieren auf Durchschnitt auf alle Elektroden oder Projektion in Unendliche

Messung:

KEINE einzelnen AP sondern Summe postsynaptische Potentiale [Dendriten]

Dendriten: Inhibitorische + Eszitatorisch –
NUR Summe SELBER Polarität (Dipole) und Anordnung
Indirekte Messung

Probleme:

Indirekte Messung

Volumenleiteffekt (Räumliche Verzerrung) Stommessung durch unterschiedliches Gewebe, da Distanz zwischen Elektrode und Dipol (Quelle)

Verzerrung: Je geringer die Distanz (Gewebe mit unterschiedlicher el. Leitfähigkeit führt zur Signalableitung/-umleitung), desto besser messbar

Quellenlokalisierung: Signalursprung nicht trivial: Signalursprung (Quelle) → Elektrodenaktivität (EEG) ; unterschiedliche Prozesse können ähnliche EEG Muster erzeugen

Annahmen: Anatomie, Leitfähigkeit, Elektrodenposition, Signalquellen Lösung: Coregisitrieren der Elektrodenposition

Magnetenzephalographie: Direkte Messung der Hirnströme = el. Magn. Feld

Messung: Magnetische Feld Messung

KAUM Volumenleitung: direkte Feldmessung an Kopf → Signal ist weniger verzerrt → bessere Räumliche Auflösung, Quellenlokalisierung

Probleme:

Schwache Schwankungen der Magnetfelder → Sensoren sensitiv [supraleitende Elemente funktionieren nur bei 0 K]

NUR tangentielle Signalquellen messbar; radiale Signalquellen generieren Magnetfeld, dass an der Kopfhaut nicht messbar ist

MEG vs. EEG

MEG	EEG
Magnetisches Feld	Elektrisches Feld
Tangentiale Quellen	Radiale & Tangentiale Quellen
Referenzfrei	Referenz-abhängig
Direkte Feldübertragung	Volumenleitung
Hohe zeitliche Auflösung	Hohe zeitliche Auflösung
Relativ gute Quellen-Lokalisation (1 mm in Kortex; subkortikal: > 1mm)	Schlechte Quellen-Lokalisation (Zentimeter, nur kortikal)
Teuer	Günstig
Ortsgebunden	Mobil

50

Anwendungen: EEG & MEG

EEG:

- Epilepsie-Diagnostik
- Diagnostik Schlafstörungen
- Bestimmung Koma-/Narkose-Tiefe/Hirntod
- Forschung
- Brain-Computer Interfaces

MEG:

- Forschung
- Epilepsie-Diagnostik
- Fetale Untersuchungen (Forschung)

51

2.4 Digitale Signalverarbeitung

Visuelle Inspektion:

Visuelle Unterscheidung über Zustand des Patienten

Verschiedene Frequenzen sind dominant in unterschiedlichen Zuständen

Lokale Aktivität vor Anfall: Festlegung der Region die Anfall-verursachend ist

Spektrale Analyse: Zeitliches Signal → Frequenzanteile

Quantifizierung der Frequenzen: Signal → Unterteilung in unterschiedliche Sinus-Kurven → Frequenzen

Amplitude = wie prominent ist eine Frequenz in einem Signal

Zeit-Frequenz-Analyse: Änderungen der Frequenzanteile (zeitlicher Verlauf)

z.B. Tiefschlaf erhöhte Aktivität in 12-14 Hz + 1-4 Hz

Erreignisskorrelierte Analyse [ER]: Aufgaben/Wahrnehmung – Hirnaktivität Assoziation

ERP: Potentialbetrachtung [EEG- Signal]

ERSP: Frequenzänderung [Signal nach Frequenzanalyse]

Topographische Analyse: Verteilungsmuster → Unterscheidung Neuronaler Prozesse

Räumliche Verteilung des el. Feld/ der Amplitude im Frequenzband = unterschiedliche Microstates

1. Was sind Features (=Merkmale) und Klassen?
2. Welche Eigenschaften sollten gute Merkmale haben?
3. Was sind die Grundprinzipien der vorgestellten Klassifikatoren?

3 Grundlagen maschinellen Lernen

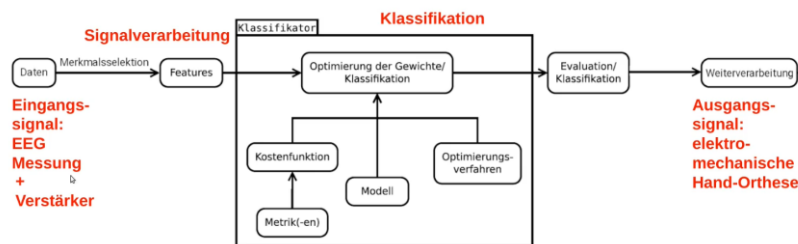
Intelligenz def.:

Früher: menschliches Verhalten/Denken mit Maschinen nachahmen

Heute: mit Maschinen und Algorithmen Aufgaben erfüllen das menschliche Denken benötigen

Auf Grundlagen von Daten Vorhersagen treffen

Wie funktioniert Klassifikation: Brain Computer Interfaces



Selbstgewählte/ auf Basis der Daten gewählte Features = Input für Klassifikator

3.1 Features + Klassen

Klassen = Einteilung von Daten in Gruppen = Gruppierung von Eigenschaften

Feature = Eigenschaften von Datenpunkten

Supervised = Klassenlabel bereits bekannt

Unsupervised = neue Klassen sollen durch Features gefunden werden

3.2 Eigenschaften von Features

Eindeutigkeit: Klassendifferenzierung erlauben durch optimale Trennbarkeit

Problem: Überschneidungen von Klassen, fehlenden Daten, Unschärfe/Rauschen in Sensoren

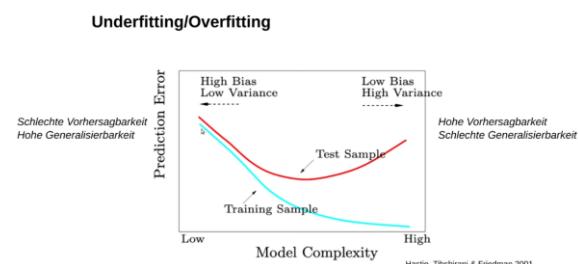
Merkmalsselektion: Daten → Featuresselektion → Feature:

Training sample [Klassentrennung] vs. Test sample [Generalisierbarkeit]

Generalisierbarkeit = wie gut passen Test Samples in die Klassentrennung

Underfitting: schlechte Klassentrennung/Vorhersagbarkeit, Gute Generalisierbarkeit/Prediktion Error

Overfitting: gute Klassentrennung, schlechte Generalisierbarkeit



2. Welche Eigenschaften sollten gute Merkmale haben?

→ Eigenschaften, die es erlauben zwischen Klassen zu differenzieren

Problem:
Nicht-Eindeutigkeit

→ Lösung: Finde Features, die gewählte Klassen optimal trennen:

"Merkmalsselektion"

- hohe Generalisierbarkeit und gute Vorhersagbarkeit
- wenn möglich: logisch erklärbar

→ potenzielle Probleme:

- Unzureichende Separierbarkeit
- Underfitting/Overfitting
- Curse of Dimensionality

Dimensionalität: Featuresselektion (Features > Data), Dataselektion, hypothesis driven research (Annahmen)

3.3 Grundprinzipien der Klassifikatoren

Klassifikation = Optimierung von Gewichten

Je nach Daten muss anderer Klassifikator gewählt werden.

Je mehr über das Problem bekannt ist desto einfacher ist die Auswahl (Hypothesengetrieben)

Lineare Regression: $y = ax + b$

Intervarianz: Abstand zwischen den beiden Klassen, möglichst großer Unterschied zwischen Klassen

Intravarianz: hohe Dichte innerhalb einer Klasse, möglichst minimale Varianz innerhalb der Klassen

Fischersche Diskriminanzfunktion = Inter/Intra = Metrik

Mertik = Wie gut sind die Klassen getrennt; wie Wahrscheinlich ist es, dass ein Datenpunkt in der korrekten Klasse endet, durch die Trennung die man gewählt hat

Kostenfunktion = Konsequenzen einer nicht idealen Trennung, welchen Einfluss hat ein falsch Klassifizierter Datenpunkt auf die Metrik. Messung der Performance von Klassifikatoren in Bezug auf Test-Samples

Neares Neighbour: Umgebungsverteilung; Kreisladius k

Naive Bayes: Wahrscheinlichkeitsverteilung für Test Samples

Decision Tree: Wiederholte Teilung entlang Feature Dimension; 4 Quadranten

Name	Idee	Linearität	Beschränkung
Lineare Regression/ Linear Discriminant Analysis (LDA)	Trenngerade	linear	?
Nearest Neighbor	Cluster	nichtlinear	?
Naive Bayes	Wahrscheinlichkeits- verteilungen	nichtlinear	?
Decision Tree	schrittweise Trennung entlang Merkmals- Dimensionen	nichtlinear	?

Vergleich

Formaler Vergleich verschiedener Klassifikatoren

- Confusion Matrix:

	Subjekt krank	Subjekt gesund
"krank"	True-Positive	False-Positive
"gesund"	False-Negative	True-negative

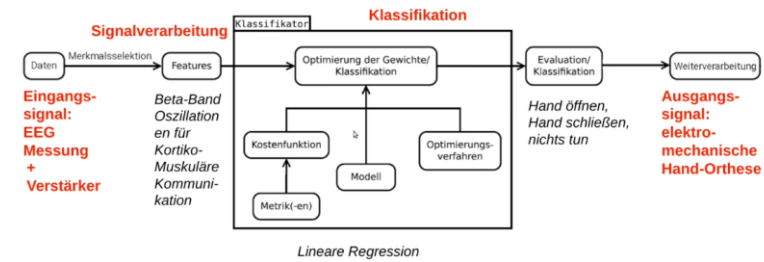
- Klassifikations-Scores (Auswahl):

- Sensitivität (True-Positive-Rate): $\frac{TP}{TP+FN}$
- Spezifität (True-Negative-Rate): $\frac{TN}{TN+FP}$
- Präzision (Positiver Vorhersagewert): $\frac{TP}{TP+FP}$
- Accuracy: $\frac{TP+TN}{TP+FP+FN+TN}$

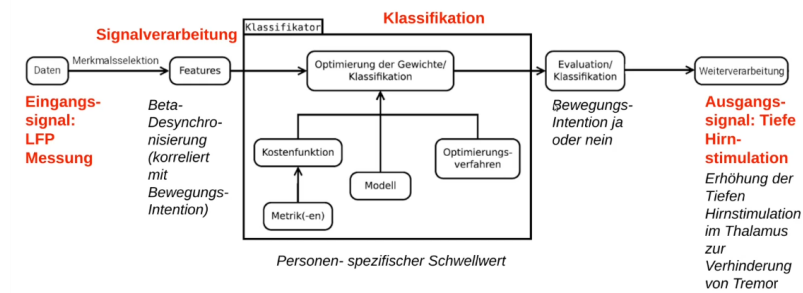
False-negative: hat mehr Konsequenzen als False Positive

3.4 Anwendungen

Anwendung: Brain Computer Interface



Anwendung: Adaptive Tiefen Hirnstimulation bei Parkinson



- Studierende können die beiden Motive zur Preprozessierung unterscheiden
- Studierende können drei klassische Ansätze zur Preprozessierung nennen

4 EEG Perprozessierung

Fokus auf Teilaspekte: Fokussierung auf Forschungsrelevantes Frequenzband

EEG: gemischte Alpha-band + beta-band → Meist nur eines relevant

Verbesserung der Signalqualität: Störsignal reduzieren

EEG: verrauscht durch Störsignale (Netzbrummen DE: 50 Hz) → Filtern

4.1 Zeitliches Filtern/Glätten

bei einzelnen Kanälen

Faktoren:

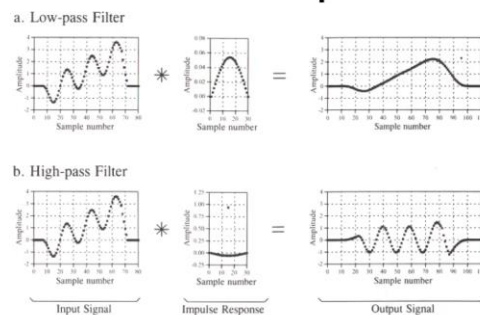
Interesse: Zeitdomäne(Phase)/Frequenzdomäne(Amplitude)
 Passbandbegrenzung: HP: langsame flucutationen; TP: enges Band)
 Filterartefakttoleranz: Artefakte: 1. + 2. Entscheidung → Probleme

Filter:

Lernziele

- Studierende können je eine Methoden aus allen drei klassische Ansätzen beschreiben
- Studierende können Entscheidungen bei der Preprozessierung informiert treffen.

Tief- und Hochpassfilter

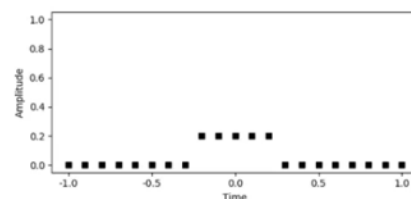
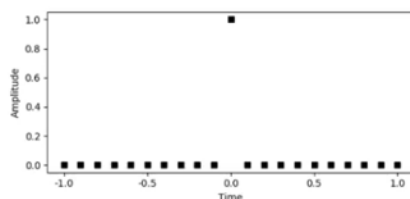


Dirac-Delta → Lineare Filter → Impulsantwort

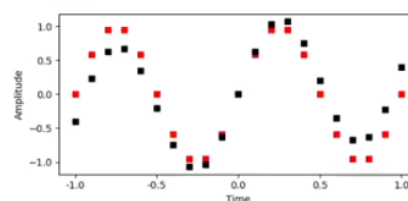
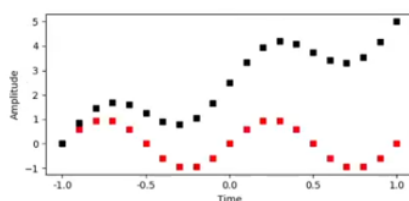
Bode Diagramm: Filter beeinflusst Phase + Amplitude = phasenexactes Filtern

Two-pass: Filtern in beide Richtungen → Filterverzerrung auflösen (+ -)

Moving Average: implementierung als Kovolution



Detrending: Passband abhängig von Fensterbreite + Signal → Anstieg abflachen



4.2 Räumliches Filtern/ Rereferenzierung

bei mehreren Kanälen (EEG)

Bedeutung von Quellen

Inspektion + Visualisierung

Topografie:

Koordinaten – Amplituden: Interpolieren zwischen Punkten: Linear, Kubisch, Neares Neighbour

Referenz ändert an Topographie nichts, ist aber visuell anders

Aktive Referenz → Beimischung dieser Referenz in alle anderen Signale

Radial: ein Punkt mit hoher Amplitude

Tangential: Dipole

Topographie Messungen auf relevanten Zeitpunkt reduzieren = Zeitpunkte mit großer Differenz

GMFP(Global Mean Field Power) = Standardabweichung über alle Kanäle = Gesamt-Power im System

Hohe GMFP → gute Topografie

4.3 Artefakt Entfernung

Rejektion aller Daten mit Artefakten → nur hochqualitative Daten (Segmente, Trials, Probanden, Kanäle)

Trial: Messwiederholungen entfernen

Repair: Interpolation (räumlich, zeitlich, statistisch) meist bei Kanälen [z.B FFP von 50 Hz auf 0 setzen]

Removal: Template Matching; Adaptive Filter → Artefakt von Frequenz trennen [z.B bei THS; transkranieller Stromstimulation]

Zusammenfassung

- Preprozessierung dient der Verbesserung der Signalqualität und dem Fokus auf Teilaspekte des Signals mit Relevanz für die Forschungsfrage
- Vorgehen hängt daher von Forschungsfrage und den Besonderheiten der Artefakte ab
- Es gibt eine Vielzahl an Methoden, und es ist herausfordernd, den Überblick nicht zu verlieren und sich kein X für ein U vormachen zu lassen

5 Klinische Aspekte: Hirnschrittmacher + Neuroprothesen

Demografischer Wandel: Erhöhtes Lebensalter durch Medizinischen Fortschritt

Problematik: Chance (erhöhte Lebensqualität [Mobilität, Aktivität] nicht Quantität) und Gefahren (Einschränkungen, Pflegebedürftigkeit) der gewonnenen Jahre

Ziel: Lebensqualität (PDQ-39) verbessern durch Mobilität Agilität Schlaf Verbesserung

Benefit wird deutlicher je schwere Patienten betroffen sind

Optionen:

Passive Prothese [Hüftprothesen]

Aktive Implantate [Herzschrittmacher, Hirnschrittmacher/Neuroprothesen]: elektrische Impulse greifen in biologischen Organismus des Körpers ein

Standardtherapien [zugelassen, Krankenkasse]

5.1 Tiefen Hirnstimulation [THS]

Häufigste Variante; < 150.000 Patienten weltweit therapiebehandelt

Sonden in tiefe implantiert, dann über subcutane Verlängerung übers Ohr bis _____ mit dem Impulsgeber/Generator [Batterien: Haltbarkeit 3-5 Jahre oder Rechargable]

Sondengestaltung: verschiedene Kontakte zur Amplifizierung elektrischer Impulse; Zirkuläre Design Weiterentwicklung zu segmentierte Kontakten (unterschiedlicher Richtungen)

Zielregionen: Je nach Krankheitsbild unterschiedliche Hirnregion Ansteuern

Indikationen: Tremor, Parkinson, Dystonie, Epilepsie

Basalganglien, Hypothalamus, Hirnstamm

Eine Krankheit unterschiedliche alternativen Zielregionen, je nach Symptomatik

Erkrankung	Zielregion
Essentieller Tremor	Vim Thalamus
M. Parkinson	STN, GPI, PPN, Vim Thalamus
Dystonie	GPI
Depression	Nac, Cg25, DLPF
Tourette	Cm-Pf Thalamus, GPI
Zwangsstörung	Nac, CM-Pf Thalamus
Epilepsie	Cm-Pf + anteriorer Thalamus
Vegetative State	Cm-Pf Thalamus

Anwendung Multimodale Zielpunktfindung: Stereotaktische Neurochirurgie für Trajektorpositionierung + Elektrophysiologische Ableitvorrichtungen zur Messung der Hirnaktivität entlang der Trajektore [Oszillatorische Muster je nach Hirnregion zur Orientierung] + EEG-Messung [Definition Netzwerkinteraktionen aus Kombination lokalen und kortikalen Aktivitäten zur besseren Definition der Zielregion]

Bis zu 5 Elektroden zeitgleich einführbar zur Aufnahme von Hirnsignalen

Indikationen des Thalamus (zentrale funktion als relaistation

therapeutische Neuromodulation: Suppression der Symptomatik

Essentieller Tremor: Mono Symptomatik → Motorischer **VIM** Kern

Holmes Tremor: grober Tremor nach Traumata → **VIM** (cerebelläre Schleife) + **Voa/Vop** [anterior] (Palidäre Schleifen)

Touret Syndrom: motorische/verbale unkontrollierte Ticks → **Centro-medianer para-fasizkilar** [medial]

Parkinson → **PNN; STN + SN**

PPN [Hirnstamm] → NUR Gangstörung

STN + SN → Gangstörung (Freezing)

Tiefenstimulationen zwingen Kortikale Veränderungen

TH Neurostimulation verbessert → Motorische Fähigkeiten, Komplikationen, Lebensqualität/ -erwartung (Medikamentös schlechte Respiratory) (je schwere beeinträchtigt, desto mehr profitieren Patienten von THS)

Dystonie → **GPi**

Rechtzeitige Behandlung verhindert dauerhafte orthopädische Schädigung

Komplikationen

OP-Komplikationen: 4% ABER irreversible Komplikationen 0.5-1%

Psychische Nebenwirkungen: Subkortikale Schleifen die Stimuliert werden auch für Psyche relevant

Psychiatrische Nebenwirkungen (Depression/Suizidale Gedanken): THS 8% < Medikamentös 12.5%

Positive Effekte

- **Beweglichkeitszustand (UPDRS III)**
- **Kompetenz bei seinen Alltagsverrichtungen (UPDRS II)**
- **Abnahme von Fluktuationen und Dyskinesien (UPDRS IV)**
- **Tagesstruktur durch Messung der täglichen ON-Zeit mit einem patientengeführten Tagebuch**
- **Krankheitsspezifische Lebensqualität (PDQ-39)**
- **Ausmaß der Reduktion der dopaminergen Behandlung**

Problematik: Nur 10% der geeigneten Patienten wählen THS

OP im Wachzustand → Hemmungen

Komplizierte Zuweisung für Behandlung (Sozioökonomische Ungerechtigkeit) → Zugang

Lähmungen nach Schlaganfall/Hirnblutung → **Hinzustandsabhängige Stimulation**

THS Aufnahme → Verstärkung → Rückmeldung: closed Loop → magnetische transkranielle Hirnstimulation/ Othesen/Robotics

Perspektive: Implantate Signal Aufnahme/Verarbeitung/Kortikale Stimulation, Flexibel adaptierbar

- Studierende können die beiden Märkte für NP/II unterscheiden
- Studierenden können den Unterschied zwischen starker AI und maschinellen Lernen beschreiben und ethische Risiken realistisch einordnen
- Studierenden können den Unterschied zwischen Krankheit und Enhancement erklären



6 Ethische Aspekte intelligenter Implantate

Erster Markt: Klinik und Forschung Klare Struktur Zulassung Klinsische Zulassungsstudien Refinanzierung Erstattung ENTwicklung - Vertrieb - Wartung	Zweiter Markt: Neuroenhancement KOmerzieller/Private Endnutzer Bsp: Lernmonitoring, transkranielle Stimulation → Reflexe verbessern, Neuralink (Hirn Computer schnittstelle) KI und Hirn Computer schnittstelle Open source KI entwicklung Unternehmen: OpenAI; Neuralink Neuralink Idee: Hirn implantat mit dem menschen mit KI verschmelzen können. Tatsächlich: Nur Implantat zur messung der Hirnphysiologie Realisierbarkeit? Symbiose ist bisher nur spekulativ
--	--

6.1 Machine Learning

AI: AGI (Computersysteme mit genereller Intelligenz [Interaktion mit Menschen] + Machine Learning [Datenverarbeitung+ Klassifikation, mit menschlicher Intervention])

Simulationen: Algorithmen mit klaren Limitationen/ Regeln

Probleme/Risiken: Maschinelles lernen

Systematische Diskriminierung durch Kategorisierung oder _____ Algorithmen auf die keine menschliche Kontrolle besteht aus psychometrischen Daten. Berechnung von Optimierung von Risiken führt zu Verfestigung systematischen Rassismus der in dem Bias [Trainingsdaten, Klassenwahl,] repräsentiert ist.

Bias durch Klassenwahl, Trainingsdaten

z.B. Kreditwürdigkeit, Anstellung, Haftstrafen

Datenschutz/ Selbstbestimmung/Datenzugriff

Neuroenhancement:

EEG- Monitoring der Aufmerksamkeit [Schüler]

Messung der alpha-Aktivität

Herzrate (physiologische Parameter) Monitoring für optimales Training

Sensoren zur Stimulierung: nichtinvasiv mit transkraniellen Elektroden zur Leistungsverbesserung (Depression, Epilepsie etc.)

Krankheit: geringere Funktionsfähigkeit als typisch (Referenzklasse nicht objektiv; keine einfachen Durchschnittswerte da Klassenzugehörigkeit nicht eindeutig); instabiler Zustand

Enhancement: Verbesserung der Leistungsfähigkeit (kognitiv, psychische Befindlichkeit) durch pharmakologische oder neurotechnische Mittel

- Studierende können die vier Prinzipien biomedizinischer Ethik nach Beauchamp & Childress nennen und für NP/II anwenden
- Studierenden können die fünf ethischen Besonderheiten von NP/II nennen und erläutern

6.2 Behandlung von Krankheit mithilfe invasiver intelligenter Implantate

Ethische Prinzipien nach Beauchamp + Childress

▪ Nichtschaden

Schmerz, Leid minimieren

Risiken [Gerät, Operation, Anwendung]: Material, Funktionsweise, Robustheit, Infektion, Anwendung/Betrieb, Effizienz]

Regelmäßige Nachsorge [Software, Monitoring der Einstellung, Wartung]

Individuelle Risikoabwägung Inklusion/Exklusionskriterien (Elektiv, freiwillig, terminierbar) für Patienten um OP- Schäden zu minimieren

▪ Fürsorge

Schadensverursachende Bedingungen reduzieren

*gemeinsam mit Nichtschaden

▪ Gerechtigkeit

Gleichheit und Bedarf

90.000 \$ pro Implantat mit Nchsorge

Zugang: nicht jede Klinik kann implantieren → Regionale/Globale Ungleichverteilung

Nicht reversible, kostengünstige Lesionen statt intelligente Implantaten

▪ Selbstbestimmung

Privatsphäre; korrekter Informationsaustausch

Protokolle bei Termination

Flexible Einstellungen [Features, Freiheitsgrade]: Optimum/Standardeinstellung vs Patientwunsch/Individuelle regulierbarkeit

Monitoring: Datenzugang (Aufzeichnung + Datensicherheit)

Interfaced mit Gerät: Hackbarkeit

Besonderheiten von NP/II

▪ Chirurgische Intervention

Fähigkeiten: Häufigkeit der OP-Durchführung = mehr Erfahrung/Standard

Persönlicher Stil der OP-Durchführung – Heterogenität statt Generalisierbarkeit

Kommunikation/Betreuung bei Problemen psychisch managen (Patientenaufregung im Wachzustand)

▪ Letzter Ausweg

Vorteile Frühintervention vs. OP-Risiko

ALS? Kommunikationsfähigkeit -interventionzeitpunkt

PD? Onset statt mit Vorerkrankungen

Irreduzible Risiko Tod vs. chronische Schädigung

- Intervention im Hirn

Medikalisierung und Reifikation von Störungen

Hemmung durch Eingriff im Hirn → Identitätsverlust

Wahrnehmungsveränderung nicht verknüpft mit Verhalten (Psychosozial nit rein biologisch)

- Forschungsgelegenheit

Postoperativve Phase: Monitoring/ Messungen (übungen) zur Datenabgreifung die nicht mit standart Messgeräten gesammelt werden können

Klinik (notwendig) ungleich Forschung -> Trennung Forschung – Klinki

- Anruchtige Geschichte

Pschochiritgie

- Leukotomie: Frontalhirn Trennung
- Transorbitale frontale Lobotomie

6.3 Statische Inferenz: Modelle

Modell aus latenten Parameter und Annahmen über die Erzeugung von empirischen Daten

Latent: nicht direkt messbare Kenngrößen

Annahmen aus Kenngrößen → Entstehung empirische Daten

z.B Körpergröße

$$\text{Mittelwert} = \bar{x} = \frac{\sum_{n=1}^N (\text{Körpergröße}(n))}{N}$$

$$\text{Standardabweichung} = \sigma^2 = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})^2}{N-1}}$$

Streuung abhängig von Messgenauigkeit

Mittelwert = wahre Größe bei Normalverteilung = gemessene Größen aus der Messfehleranteil rausge(mitteln)nommen

Normalverteilung: Meßfehler im Mittel = 0;

Messgeher unsymetrisch durch Bias/verzerrung

Frequentisitsche Methode

Tests zur Entscheidung der Modellwahl

Statistik aus den gemessenen Daten berechnen und Vergelichen (p-Wert)

Je kleiner der p wert, desdo siginifikater ist der Unterschied

Signifikatistest: Schwellwert $p = 0.05$, bestimmt ob Test signifikant ist

Problem: Annahmen für jeden Test

Maximum-Likelihood Methode

Likelyhood = Whrscheinlichekit die gemessenen Daten mit bestimmten Modell zu erhalten

Annahme: Parameter → Ergebnis: Wahrscheinlichkeit gemessene Daten zu erhalten

Annahmen über Gruppenanzahl (Begrenzung)

Mehr Paramenter = genauer Annahme aber Lösbarkeit → viele Optionen/Kombinationen

Lernziele

- Studierende können die Unterschiede zwischen Likelihood, Bayesianismus und Frequentismus für statistisches Schließen beschreiben
- Studierende verstehen statistische Inferenz als Modellentscheidung

Problem: Verschiedene Modelle können gleiche Wahrscheinlichkeit haben = Nicht Lösbar;
 Parameterwahl/anzahl beeinflusst Modell;

Bayesianismus

Likelihood mit Gewichtung mit Annahmen (prior Beliefs)

Problem: Objektivität; Regularisierung von Schätzungen, Unterbereich der MLM

z.B Temperaturverteilung

Q: Ist es Wärmer geworden? t-Verteilung= Mittelwert Verteilung von messwerten [df= n n+1x Messung] z.B Differenz von Mittelwerten $t = X$ je mehr n, desto signifikanter wurde die Differenz A: ist der Unterschied in den Messwerten Signifikant	Q: ist es wegen A wärmer geworden Anderes Modell notwendig A: Wahrscheinlichkeit bei A Einfluss, dass eine solche Datenverteilung gemessen wird
---	--

Fazit

- Komplexere Fragen brauchen komplexere Modelle und damit Methoden, die damit umgehen können
- Einfache Methoden sind leichter zu implementieren und schneller

Aufwand = Komplexität = Fehler Aber auch Lösung