

NEUROMODULATION UND NEUROPLASTIZITÄT

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung (1.VL).....	3
1.1. Neuromodulation vs. Neuroprothetik.....	3
1.2. Nicht invasive Techniken	3
1.2.1. tDCS.....	3
1.2.2. tACS.....	3
1.2.3. TMS	3
1.3. Krankheitsbilder.....	4
2. Biologische Grundlagen (2.VL)	4
2.1. Anatomie.....	4
2.1.1. Zentrales Nervensystem.....	4
2.1.1.1. Großhirn	4
2.1.1.2. Hirnstamm.....	5
2.1.2. Peripheres Nervensystem	5
2.1.3. Autonomes Nervensystem.....	5
2.1.4. EEG	5
2.1.4.1. Wellen	5
2.2. Physiologie	6
2.2.2. Aktionspotential.....	6
2.2.3. Synapsen und Neurotransmitter.....	6
Fragen	6
3. Grundlagen nicht-invasive Elektrophysiologie (3. VI)	6
3.1 Technische Grundlagen.....	7
3.1.1. Elektroden	7
3.1.2. Verstärkung.....	7
3.1.3. Digitalisierung	7
3.2. Messtechniken.....	7
3.2.1. Elektroenzephalographie (EEG).....	7
3.2.2. Elektrokulographie (EOG).....	8
3.2.3. Elektromyographie	8
3.2.4. Elektrokardiographie.....	8
3.2.5. Signalverarbeitung	9
Fragen	9

4. Tes: transkranielle elektrische Stimulation (4. VI).....	9
4.1. Wirkung auf das Gehirn.....	9
4.2. Wie wird tEs Appliziert	10
4.3. Stimulationsformen + Wirkungen auf das Gehirn	10
4.4. Wichtigsten VOR- & Nachteile	10
4.5. Ausblick tES:.....	11
Fragen	11
5. Transkranielle Magnetstimulation (TMS) (5. vL).....	11
5.1. Historie.....	11
5.2. Funktionsweise.....	12
5.3. technischer Aufbau und Anforderungen.....	12
5.3.1. SpulenForm	12
5.3.2. Spulenorientierung	12
5.4. zeitlicher Verlauf	12
5.5. Feld im Gehirn	13
5.5.1 leaky Integrator/verlustbehafteter Integrator	13
5.6. Messtechnik	13
5.7. Kontraindikatoren	13
Fragen	14
6. Periphere Nervenstimulation PNS (6.VL)	14
6.1. Methoden:	14
6.2. Wirkmechanismen und methodischen Herausforderungen der Vagusnervstimulation	14
6.3. Effekte von VNS auf Neuroplastizität.....	15
Fragen	15
7. Klinische Anwendungen (7.VL).....	15
7.1. Wirkmechanismen verschiedener Neuromodulationsverfahren.....	15
7.2. Verbindungen zwischen Wirkmechanismen und klinischen Anwendungen.....	16
7.3. Möglichkeiten, Grenzen und Perspektiven	16
Fragen	16

1. EINFÜHRUNG (1.VL)

1.1. NEUROMODULATION VS. NEUROPROTHETIK

Neuromodulation = nicht invasiv

Neuroprothetik = invasiv

1.2. NICHT INVASIVE TECHNIKEN

- tDCS: Transkranielle Gleichstromstimulation (Transcranial direct current stimulation)
 - tACS: Transkranielle Wechselstromstimulation (Transcranial alternating current stimulation)
 - TMS: Transkranielle Magnetstimulation
- Warum das t groß/klein geschrieben ist? Who knows
- Sind die verbreiteten Stimulationen (90%)
- seltener: Auditorische oder Ultraschall-Stimulation

1.2.1. TDCS

- Älteste Form der Stimulation
- Aktivierung/Inaktivierung bestimmter Gehirnareale abhängig von der Stromrichtung (anodale/kathodale Stromrichtung)
- Ca. 1/3 der Studienteilnehmer reagieren anders
 - ungenaue Stimulation im cm-Bereich
 - strukturelle und funktionelle Unterschiede der Gehirne (... and functional state)
 - Zustand des Gehirns unterschiedlich (zustandsabhängige Stimulation möglich)
- [Transkranielle Gleichstromstimulation – Wikipedia](#)

1.2.2. TACS

- Wechselstromfrequenz (Hz)
- Verschiedene Neuronen oszillieren unterschiedlich schnell
- Unterschiedliche Areale präferieren verschiedene Frequenzen abhängig von der Funktion
 - 1-100te Hz sind möglich (Bsp. Motorischer Kortex – 20 Hz) (Frontal Höher, Okzipital Niedriger)
- Phasenverschiebung bei Stimulation beachten
 - Konstruktive und destruktive Interferenz möglich
 - Parkinson: Überstimulation → durch Stimulation Absenken möglich
 - Schlaganfall: Unterstimulation (???) → durch Stimulation bspw. Modulation der Handmotorik möglich
 - in Tü phasenabhängige Stimulation in Echtzeit (1ms) möglich: Phase-Dependent-Stimulation
- [s00115-015-4317-6.pdf \(springer.com\)](#)
- [What is transcranial Alternating Current Stimulation \(tACS\)? \(neuromodec.org\)](#)

1.2.3. TMS

- Depolarisation durch Magnetstoß
 - Bewegung der Hand durch entsprechende Stimulation
- [Transkranielle Magnetstimulation – Wikipedia](#)

Periphere Neurostimulation an sweet spots möglich (Gehirnnervern (B: n. vagus) wird stimuliert: Hals, Ohr)

1.3. KRANKHEITSBILDER

- Anwendungen bei:
 - Parkinson
 - Tremor
 - Dystonie
 - Epilepsie
 - Schmerzen
- In der Entwicklung bei:
 - Schlaganfall
 - Motor
 - Neglect

Bei Schlaganfallpatienten, können unterbewusst einen Körper-/Raumhälfte nicht richtig wahrnehmen, kann bspw. Sinnesqualitäten betreffen/Signale der Sinneseindrücke werden nicht verarbeitet

 - Aphasia

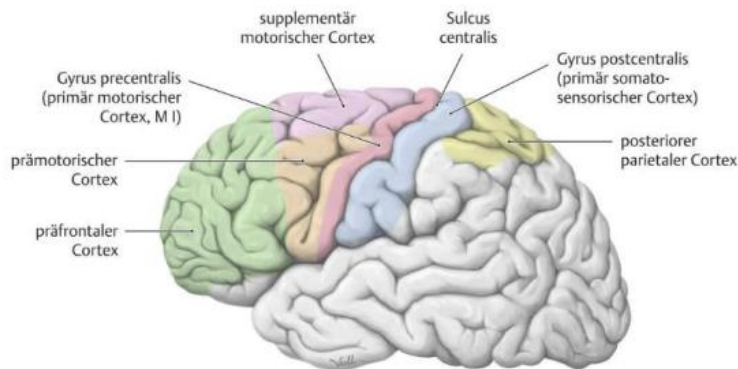
2. BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN (2.VL)

2.1. ANATOMIE

2.1.1. ZENTRALES NERVENSYSTEM

ZNS: Gehirn, Hirnstamm (Lebensnotwendig) und Rückenmark

2.1.1.1. GROßHIRN



- Okzipitallappen: Seh-/Wahrnehmungszentrum
- Frontallappen: Sprachproduktion (Broca-Areal), Sprachverständnis (Wernicke-Areal), Motorik
- Parietallappen: Sensorische Wahrnehmung
 - Sensorik und Motorik gegenüber, eng verknüpft für gut Kommunikation zw. Zentren

Besonders wichtig: Pyramidenbahnen, diese sind vor allem für die Motorik, aber auch für die Sensorik zuständig. Ihre Aufgabe ist die Aktivierung von Motoneuronen zur Durchführung von Bewegungen.

Geschwindigkeiten: Afferenz: 20-25ms + Efferenz: 20-25ms -> Insgesamt ca. 50-60ms.

Unterscheidung:

- Graue Substanz: Neurone (Nervenzellen) an der Oberfläche/in den Fissuren (??) des Gehirns
- Weiße Substanz: Axone (Faserbahnen)

Thalamus: Filterstation der Umwelteinflüsse (Patho: Inselbegabung -> Filterfunktion fehlt),
Hyperästhesie/Hyperalgesie bei Bspw. Amputation

Rene-Shaw Zelle: Hemmende Interneurone des Rückenmarks, die auf Alpha-Motoneurone projizieren.

2.1.1.2. HIRNSTAMM

- „Kreuzung“
- Besteht aus Mittelhirn, Brücke (Pons), Medulla oblongata (verlängertes Rückenmark)
- Für lebenswichtig Funktion zuständig (Herzschlag, Atmung, Stoffwechsel, Reflexe)
- Bei Störung oft nicht mit dem Leben vereinbar

2.1.2. PERIPHERES NERVENSYSTEM

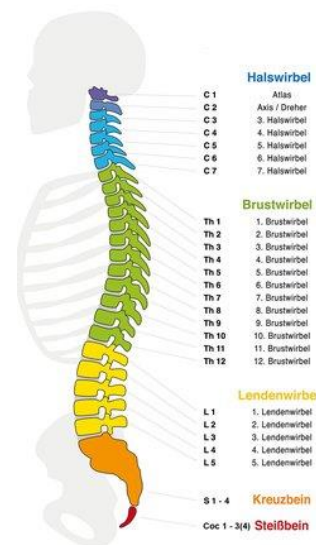
- Afferente Nerven = zum Gehirn
- Efferente Nerven = vom Gehirn weg
- Somatische Nerven = zu den Muskeln

Dermatome: Aufteilung der Körperoberfläche in Sektionen je nach
Eingang ins Rückenmark

C1-7: Cervical, Th1-12: Thorakal, L1-5: Lumbal, S1-4: Sacral

Sensory-motor-loop: Nerven vom Gehirn zu den Muskeln,
Verschaltungen, sensorische Nerven von Peripherie zum Gehirn)

Klinik - Bandscheibenvorfall: Die Diagnose ist oft auch ohne MRT zu
stellen. Je nach Symptomen und Extremität ist die Zuordnung zur
betroffenen Bandscheibe möglich.



2.1.3. AUTONOMES NERVENSYSTEM

Größter Nerv: N. Vagus. Stimulation unter anderem Cervical und am Ohr möglich.

Durch die Atmung (Meditation) willentliche Beeinflussung möglich, ansonsten nicht steuerbar.

2.1.4. EEG

Das EEG erfasst synchronisierte Aktivität vieler Nervenzellen. Postsynaptische Potentiale.

- SEEG = stereotaktische EEG
- Roboter-gesteuertes EEG

Elektroden: Elektrokorticale Elektroden, Intrakorticale Elektroden, tiefe Elektroden

Epilepsie:

- Krampfanfall durch unkoordinierte gleichzeitige Aktivierung vieler Neuronen
- Genaues EEG nötig (mit OP)
- Gehirnbereich kann möglicherweise entfernt werden (Abhängig von Funktion)
- Als Therapie auch N. Vagus- und Thalamus Stimulation möglich

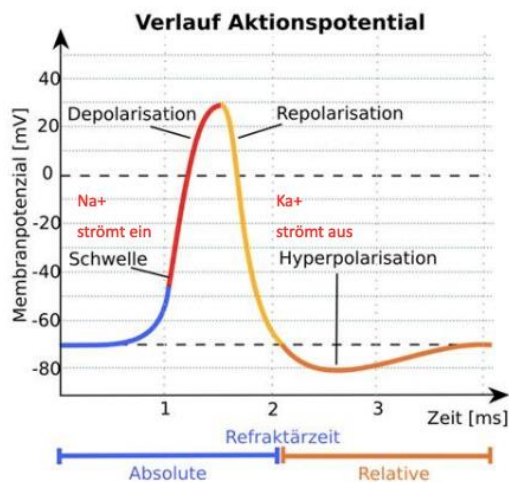
2.1.4.1. WELLEN

- Gamma-Wellen (> 30 Hz) -> bei erhöhter Aufmerksamkeit und Lernprozessen
- Beta-Wellen (14 – 30 Hz) -> Sinnesreize, geistige Aktivität
- Alpha-Wellen (8 – 13 Hz) -> Grundrhythmus
- Theta-Wellen (4 – 7 Hz) -> Starke Müdigkeit
- Delta-Wellen (0,5 – 3,5 Hz) -> Tiefschlaf

2.2. PHYSIOLOGIE

2.2.2. AKTIONSPOTENTIAL

Natrium-Kalium-Pumpe als wichtigster Mechanismus für den Ionentransport durch die Zellmembran.



2.2.3. SYNAPSEN UND NEUROTRANSMITTER

Chemische Synapsen: Kommunikation über Neurotransmitter

Elektrische Synapsen: Direkte elektrische Kommunikation

Wichtigsten Neurotransmitter

- Im peripheren NS: Acetylcholin
- Im zentralen NS: Glutamat (exzitatorisch), Gamma-Aminobuttersäure (GABA, inhibitorisch), Glycin (inhibitorisch), Dopamin, Noradrenalin, Serotonin

Rezeptoren

- Inotroper Rezeptor: Rezeptor ist ein Ionenkanal, wird durch Transmitter geöffnet/geschlossen
- Metabotroper Rezeptor: Signalkaskade nach Kontakt mit Neurotransmitter (Dopamin-Rezeptor D1)

FRAGEN

Was ist kein Neurotransmitter: Antwort: Natrium

Was ist kein Teil des Gehirns: Antwort: Pallidum?

Wie hoch ist die Frequenz von Beta-Wellen: Antwort: 14-30Hz.

3. GRUNDLAGEN NICHT-INVASIVE ELEKTROPHYSIOLOGIE (3. VL)

Elektrophysiologie: Untersuchung der elektrischen Eigenschaften von Gewebe/Zellen/Organen/einzelnen Ionen-Kanälen

3.1 TECHNISCHE GRUNDLAGEN

1. Signal abgreifen mit n Elektroden (mind. 2: Aktiv-, Referenzelektrode)
2. Verstärken des Signals durch einen Verstärker
3. Digitalisieren des Signals

+ Messgerät → Vergleich der Potenziale, + Erdung (Ground-Elektrode)

3.1.1. ELEKTRODEN

- Wichtige Eigenschaften: Gute Leitfähigkeit, dehn- und bewegfähig, selbstklebend, atmungsaktiv, biokompatibel/hautverträglich
- Elektrodentypen:
 - Nass (Gel, Paste, Salzwasser nötig) /Trocken
 - Metall/Karbon/Kunststoff
 - Ein-/Mehrweg
 - Passiv (kein eingebauter Vorverstärker, spätere Verstärkung des Signals) /Aktiv (eingebauter Vorverstärker)

3.1.2. VERSTÄRKUNG

- Differenz der Spannung zwischen Signalelektrode und Referenzelektrode verstärken
- Rauschen (gemeinsames Signal von Signal- und Referenzelektrode) abschwächen durch Erdung (Groundelektrode)
- Analoges Filtern

→ Unterschiedliche EGs brauchen unterschiedliche Verstärker, da sie verschiedene Amplituden und Frequenzen haben

Quelle	Amplitude (mV)	Bandbreite (Hz)
EKG	1-5	0.05-100
EEG	0.001-0.01	0.2-80
EMG	1-10	20-2000
EOG	0.01-0.1	dc-10

3.1.3. DIGITALISIERUNG

Analoges Signal → durch Abtastung: Zeitdiskretes Signal → durch Quantisierung: Zeit- und Wertdiskretes Signal

Definition der Datenmenge → kleine Schritte, große Datenmengen

DF: „Welche Abtastrate benötige ich mindestens (in Hz) um ein biologisches Signal mit 10 Hz Aktivität messen zu können?“ → mind. 20 Hz, besser 40 Hz

Nyquist-Shannon Theorem: Die Abtastrate f_{Abtast} muss mindestens 2x so groß sein wie die höchste zu messende Frequenz f_{max} im analogen Signal. $f_{\text{Abtast}} > 2 \cdot f_{\text{max}}$

3.2. MESSTECHNIKEN

EEG, EOG, EMG, EKG, EGG (Elektrogastrographie), EDG (Elektrodermographie), ENG (Elektroneurographie)

3.2.1. ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG)

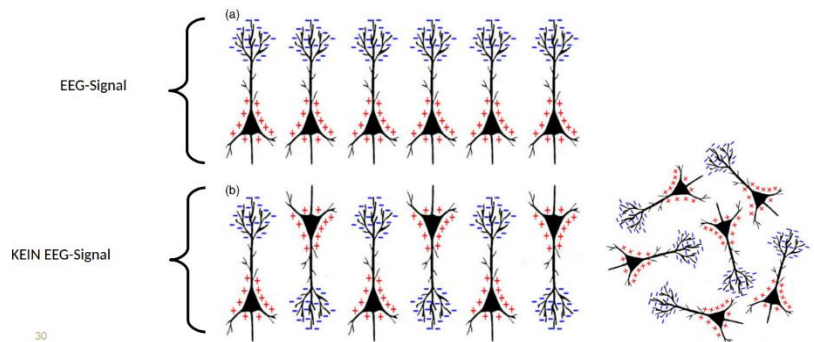
Messung der elektrischen Hinströme auf der Kopfhaut

Vorteile: Schnell, günstig, nicht-invasiv, mit anderen Methoden kombinierbar (fMRI, MEG, iEEG)

Probleme: sehr indirekte Messung, Verzerrung, Tiefpass-Filter

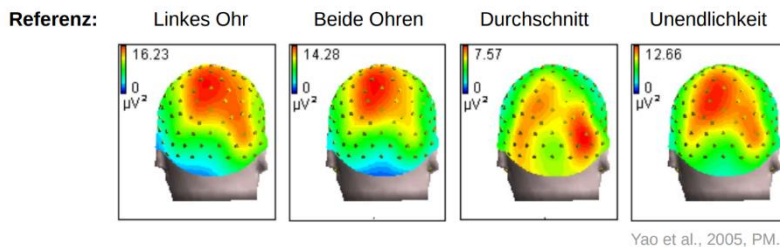
Signalquelle:

- postsynaptische Potenziale → summierte exzitatorischer & inhibitorischer Input (keine APs!), Potentialdifferenz zw. Dendriten und Soma
- Signal kommt nur zustande, wenn viele NZ gleich gepolt sind, sonst hebt sich das Signal auf (Aufsummation)



Elektroden-Montage = Positionierung

Unterschiedliche Referenzen wählbar: Bsp. Ohr, Unendlichkeit → beim Vergleich von Forschungsergebnissen wichtig zu beachten



Yao et al., 2005, PM.

3.2.2. ELEKTROOKULOGRAPHIE (EOG)

Messung von Augenbewegungen und von Veränderungen des retinalen Ruhepotentials

Signal Quelle: Auge als elektrischer Dipol, Augenbewegungen bewirken Veränderungen. Elektroden werden am Kopf angebracht. Anwendung im Schlaf, beim EEG oder Eye-Tracking.

Elektroden-Montage so, dass horizontale und vertikale Augenbewegung aufgezeichnet werden kann + Referenzelektrode

3.2.3. ELEKTROMYOGRAPHIE

Messung el. Muskelaktivität.

Gemessen werden Zeitpunkt, Dauer, und Stärke der Kontraktion, sowie Ermüdung und Ermüdbarkeit des Muskels. (Schlagzeuger Bsp.)

Signal Quelle: Summe der AP motorischer Einheiten, Signalstärke.

Entwicklungsfelder: Zerlegung der Aktivität einzelner motorischen Einheiten

3.2.4. ELEKTROKARDIOGRAPHIE

Messung el. Herzaktivität (Messung extrazellulärer Aktivität)

Parameter: Frequenz, Herzratenvariabilität, Herzlagetyp, Dauer der Intervalle, Morphologie der Wellen, Ausprägung und Vorhandensein einzelner Wellen. (Es gibt 1,3,10,12 Kanal EKG's)

PQRSTU-Welle

Verwendung: 1-Kanal (Klinik), 12-Kanal (Herzlagetyp-Bestimmung)

3.2.5. SIGNALVERARBEITUNG

- 1) Einlesen + Umstrukturieren.
- 2) Vorverarbeiten: Re-Referenzieren, Filtern, Artefakte bereinigen.
- 3) Features extrahieren: Amplitude, Leistungsstärke, Konnektivität, ...
- 4) Interpretieren: Intefferenzstatistik, Diagnostik, Stimulation.

Artefakte: Es gibt technische und biologische Artefakte. Prävention durch Isolation, Erdung, ...
Bereinigung durch Filterung, Re-Referenzierung, ...

Spektrale Analyse: Fourier Theorem: Ein periodisches Signal kann durch eine Summe harmonischer Signale dargestellt werden. Dazu verwendet man Kreisfrequenzen, die sich in Amplitude und Phase unterscheiden können.

Konnektivität: Frage nach dem Rhythmus und mögliche Schlussfolgerungen ob ... kommunizieren.

FRAGEN

- Die Abtastrate definiert das Zeitintervall, in welchem das Signal quantisiert wird.
- Die Referenzelektrode kann NICHT irgendwo am Körper angebracht werden, die Ground Elektrode schon.
- Elektrogastrographie: Messung von Magen- und Darmmotilität.

4. TES: TRANSKRANIELLE ELEKTRISCHE STIMULATION (4. VL)

Nicht-invasive Elektrostimulation des Gehirns durch Applikation eines Stroms mittels auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden

4.1. WIRKUNG AUF DAS GEHIRN

Neurone reagieren auf elektrische Stimulation: Strom als Kommunikationssprache, sind elektrisch aktiv

→ Depolarisation (positiv geladen), Hyperpolarisation (negativ geladen) Spannungsgesteuerte Ionenkanäle.
Wichtige Parameter: Strom- Stärke, Richtung & Dauer.

Mechanistische Ebene:

- neurochemische Modulation von Synapsen durch Neurotransmitter (Aktivierung/Inhibition)
- neuroelektrische Modulation durch veränderte Permeabilität von Ionenkanäle (Hyperpolarisation/Depolarisation)
- oszillatorische Modulation durch z.B. Erhöhung der theta-Oszillation im motorischen Kortex oder Erhöhung der Synchronizität zw. Verschiedener Hirnregionen

Räumliche Ebene:

- Regionale/lokale Ebene: lokale Reduktion eines Neurotransmitters
- lokale Netzwerkebene
- globale Ebene/ganzes Gehirn: globale Erhöhung von BDNF (brain-derived-neurotrophic factor = Faktor für erhöhte neuronale Plastizität)

erhöhte neuronale Plastizität = stärkere Neurogenese und Wachsen von Synapsen

Was bestimmt die Wirkung? → individuelle Anatomie und Physiologie, Stimulationsparameter (Montage, Gleich-/Wechselstrom, Elektroden, ...)

- Montage bestimmt die Verteilung des elektrischen Feldes im Kopf/Zielregion
- Wellenform bestimmt die Auswirkung auf neuronale Aktivität der Zielregion

4.2. WIE WIRD TES APPLIZIERT

Es sind mindestens 2 Elektroden notwendig. Applikation mit Anode: (+) Strom fließt in den Körper und Kathode: (-) Strom fließt aus dem Körper. Aktive Elektrode (Stimulationselektrode) und Return Elektrode (Referenzelektrode → auch an der Schulter möglich).

Standard tES: Schwammtasche + Elektroden + Gummi-Band → relativ groß, trotz d. geringe Kontaktfläche, Elektrolyt kann austrocknen

High-definition/multichannel tES: Schwamm-Elektroden + Kopfhaut

→ Komplet unterschiedliche Anwendung/Stimulation + unterschiedliche Ergebnisse

4.3. STIMULATIONSFORMEN + WIRKUNGEN AUF DAS GEHIRN

TDCS (GLEICHSTROM)	TACS (WECHSELSTROM)	TRNS (RANDOM NOISE-RAUSCHEN)
„Transcranial DIRECT CURRENT stimulation“	„Transcranial ALTERNATING CURRENT stimulation“	„Transcranial Random Noise stimulation“
Hyperpolarisation: Inhibitorisch - Kathodal Depolarisation: Exzitatorisch – Anodal Echo bei längerer Stimulation	Wirkt über neuronalem Entrainment (Übertragen einer Schwingung) in der applizierten Frequenz -> Stimulationsstärke, Resonanzfrequenz, Phasen-Kohärenz Echo/Build up (bspw. im EEG erkennbar)	Kann die Erregbarkeit des neuronalen Kortex erhöhen. -> Wirkungsweisen noch nicht ausreichend erforscht. Relevante Faktoren: Abgedeckte Frequenzband, Stromstärke
Älteste Entwicklung Ramp-up/ramp-down Phase Erwärmung vom Gehirn mögl. Wirkungen: Reduktion: GABA (inhibitorischer Neurotransmitter) Erhöhung: BDNF Erhöhung: Glutamat	Arnold-Zunge: Maximales Entrainment: Richtige Frequenz & Stimulationsstärke. Synchronisation neuronaler Aktivität mit dem applizierten Wechselstrom. Synchronizität zentral: Zeitliche Kodierung, Frequenzkodierung, Phasenkodierung, Koalitionen Beste Wirkung bei Individualisierung durch EEG Anti-Phasen-Stimulation mögl.	Neueste Entwicklung 2 Hypothesen • Kortikale Aktivierung durch Erhöhung des Na⁺ Einflusses in die Zelle? • Depolarisation durch schwache Stimulation.

4.4. WICHTIGSTEN VOR- & NACHTEILE

Vorteile: **Sicher, nicht-invasiv, günstig**, einfach in der Anwendung und kaum Nebenwirkung (keine schweren).

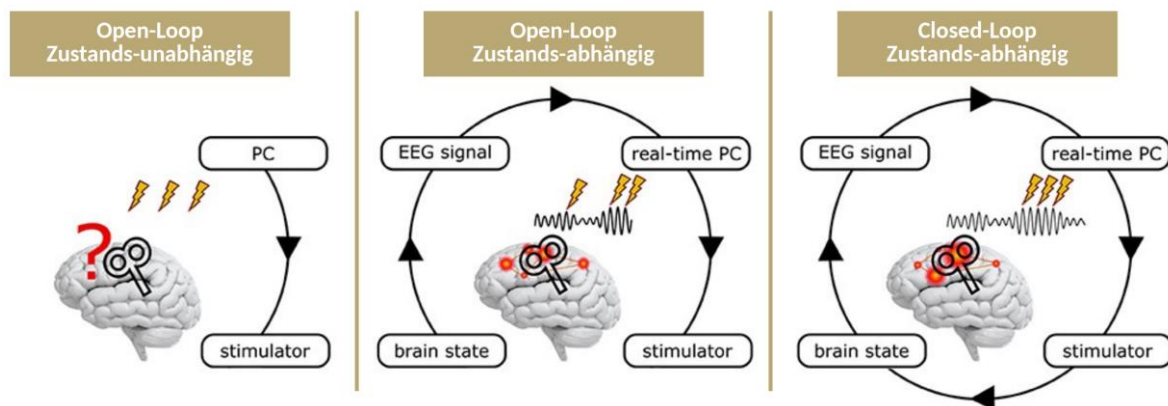
Nachteile: Viele **Non-Responders** (geringe Replizierbarkeit), Individuelle Unterschiede, Unklare **Wirkmechanismen** (tRNS), Unkontrollierte indirekte Wirkmechanismen, ethische Bedenken. Die Einfachheit der Anwendung im tES birgt Missbrauch-Potenzial.

4.5. AUSBLICK TES:

Individualisierte Therapie/maßgeschneidertes tES → individuelle Stimulationsparameter durch Wissen über Störungsursache, Wirkungsweise einzelner Stimulationsformen, Individuum

Zustandsunabhängige vs. Zustandsabhängige Stimulation (brain-state-dependent)

- Open-Loop Zustands-unabhängige Stimulation: einfach stimulieren
- Open-Loop Zustands-abhängige Stimulation: brain-state Messung durch EEG, real-time Auswertung, spezifische Stimulation
- Closed-Loop zustands-abhängige Stimulation: brain-state Messung durch EEG, real-time Auswertung, spezielle Stimulation und Messung Auswirkung der Stimulation + real-time Überprüfung



FRAGEN

- Welche Aussage zu den Wirkmechanismen von tES ist klar falsch? tRNS wirkt nicht über ein breites Frequenzspektrum
- Welche Aussage zu den Vor- und Nachteilen von tES ist klar falsch? Epileptische Anfälle sind eine häufige NW des tES

5. TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION (TMS) (5. VL)

Invasivität (F. 4):

Eher invasiver arbeiten die subdurale Motorkortexstimulation und die epidurale Hirnstimulation bei der Behandlung von Epilepsie. Die TMS ist im vgl. Zur transkranieller Stromstimulation (tDCS, tACS) invasiver, da bei der Stromstimulation wenig im Gehirn ankommt und viel über die Haut abfließt. → Vorteil der TMS: Magnetfeld durchdringt Gewebe besser/fließt nicht über die Haut ab (vgl. Strom bei tDCS und tACS).



Deep brain stimulation	DBS
Subdurale Motorkortexstimulation	MCS
Epidurale Hirnstimulation	ECS
Transkranielle Magnetstimulation	TMS
Transkranielle Stromstimulation	tDCS/tACS
(High-density TCS)	HD-TCS

5.1. HISTORIE

- Vorläufer-Experimente 1900 in Paris: Phosphene (Blitze) bei Stimulation des visuellen Kortex
- Erstes Gerät durch Anthony Barker und Kollegen und erste Magnetstimulation vom Motokortex (1985) → Erzeugung eines überschwelligen Stroms im Gehirn durch elektromag. Induktion
- Magnetstimulation von peripheren Nerven etwas früher möglich (1982)

5.2. FUNKTIONSWEISE

- TMS löst Aktionspotentiale aus vgl. tDCS keine Aps
- Gleiche Strecke wie bei willentlichem Signal
- Aktivierungskaskade/-welle (zellulärer Ablauf nicht genau bekannt)

5.3. TECHNISCHER AUFBAU UND ANFORDERUNGEN

1. Laden des Kondensators (≤ 3 kV)
2. Schließen des Schaltkreises, Entladen des Kondensators
3. Strom (≥ 10 kA) fließt vorübergehend (≤ 1 ms) durch Spule $\rightarrow$ Viel Strom in wenig Zeit
4. Magnetisches Feld, durchdringt widerstandslos den Schädel
5. Induktion eines elektrischen Feldes (~ 70 - 140 V/m) $\rightarrow$ Faraday: zeitliche Ableitung des magnetischen Feldes

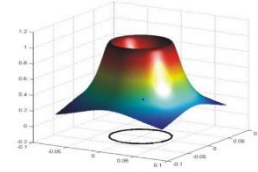
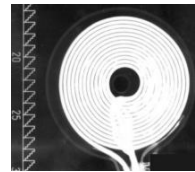
Anforderungen

- Ladung schnell aufbauen (kurze Wartezeiten zw. Stimulus)
- Ladung muss sicher abgeführt werden (keine starke Wärmeentwicklung)
- Ladung soll durch geschickte Verwendung von Kondensatoren wiederverwendet werden (Stromsparen)

5.3.1. SPULENFORM

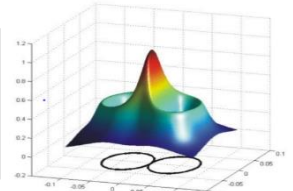
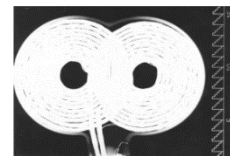
Früher: rund

- Feld mit „Kraterform“ $\rightarrow$ im Zentrum geringe Feldstärke
- Eher unfokussiert/diffus



Heute: Figure-8

- Maximales Feld am Berührungspunkt der beiden Drahtschleifen
- Fokal



5.3.2. SPULENORIENTIERUNG

Induziertes Feld ist abh. Von Spulenausrichtung

45° zur Parasagittalebene optimal für Motorkortexstimulation

5.4. ZEITLICHER VERLAUF

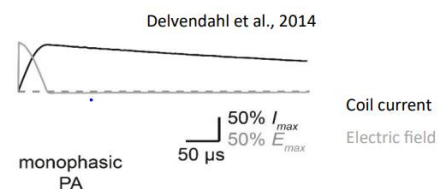
Biphasische Stimulation

- Spulenstrom mit positiven und negativen Extrema
- Physiologisch besser, weniger Stimulationsintensität für Muskelantwort nötig
- Ladung kann wieder verwendet werden



Monophasische Stimulation

- Erstes Viertel eine Cosinuswelle + Abflachen
- Kondensator muss nach jedem Stimulus neu geladen werden, Ladung nicht wieder verwendbar
- Schwieriger zu kontrollieren, nicht oszillieren



- Effekte einfach erklärbar, nur ein Extremum

5.5. FELD IM GEHIRN

- Form der Feldverteilung unabhängig von Tiefenebene
- Faustregel: Feldstärke nimmt quadratisch mit dem Abstand zur Spule ab
- Kein 3D Fokus möglich (vgl. Figure 8 Feldform)
- Kleine Spulen fokaler, Feldstärke nimmt aber schneller ab
- Nur zur Stimulation von Oberflächenstrukturen geeignet (Kortex, Neokortex, Kleinhirn)

→ Effekt im Hirngewebe abh. von neuronaler Verschaltung, Geometrie des Hirngewebes (bspw. Motorkortex der Hand optimal, andere Bereiche schwieriger), Pulsform (bi-/monophasisch)

5.5.1 LEAKY INTEGRATOR/VERLUSTBEHAFTETER INTEGRATOR

Speicher für den Stromfluss des induzierten el. Feldes. Funktion nach dem "Alles oder Nichts Prinzip" -> das Neuron summiert auf, jedoch nur in einem bestimmten Zeitfenster. Eingang von EPSP (+) & IPSP (-). Wird hierbei ein Schwellenpotenzial überschritten, so kommt es zum AP.

Faustregel: Die zeitliche Änderung des Membranpotentials entspricht grob dem Spulenstrom

Spulenstrom → Magnetfeld → durch zeitl. Ableitung → induziertes E-Feld → durch zeitl. Integration → Membranpotential

Stromrichtung: optimal posterior-anteriore für Motorkortexaktivierung

Verschiedene Quellen (Bsp. Subthreshold TMS, ...) erreichen unterschiedliche Zielregionen (L1,L2,...) in unterschiedlichen Tiefen. Mehr Drehung sorgt für tiefere Schichten. Dabei stehen L1, ... für die Layer (Schichten) der Hirnrinde.

5.6. MESSTECHNIK

Muskel Evoziertes Potential (MEP)

- Messung der globalen Erregbarkeit der Motorbahn, eingeschlossen der Aktivität von kortikalen und spinalen Motoneuronen
- Oberflächenelektroden (bipolare Platzierung Hügel-Sehnen/Hügel-Hügel)
- Handmuskel besitzen geringste Stimulationsschwelle + „hand-knob“ M1 Repräsentation liegt gut exponiert
- Input-Output-Kurve: sigmoidale Kurve/Sättigungskurve

Transkranielle Evoziertes Potential (TEP):

- Zeitabhängige EEG-Antworten
- Messung von Veränderungen in der Inhibierung-Erregung-Balance von kortikalen Neuronen
- Schwierig auszulesen, aber wenn keine Muskelantwort dann viell. Gehirnantwort

Motorschwelle

Marker für intrinsische Erregbarkeit der kortikospinalen Neuronen, Motoneuronen und interneuronaler Relais.

→ Minimale Intensität, die in Ruhe und kontrahiert bei bestimmten Meps und Spannungen auslöst.

5.7. KONTRAINDIKATOREN

Absolute: kraniale Metallimplantate, erhöhter intrakranieller Druck

Relative: Schwangerschaft, Kinder, Herzinfarkt, Herzschrittmacher, ...

Nebenwirkungen: lokaler Schmerz nahe des Stimulationsortes (Schädelmuskulatur), Kopfschmerzen, selten epileptische Anfälle

FRAGEN

Beschreiben Sie was ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) ist und wie es gemessen wird.

→ Eine elektrische Spannungsänderung des Muskels die durch einen gezielten Reiz und Magnetfeld ausgelöst wird. Die Messung wird mittels Oberflächenelektroden durchgeführt.

Wie verhalten sich bei der TMS Spulenstrom, Magnetfeld und neuronales Membranpotential zueinander?

Membranpotential = Integration vom elektrischen Feld, Spulenstrom = c

Elektrische Feld = Ableitung vom magnetischen Feld?

Spulenstrom → Magnetfeld → durch zeitl. Ableitung → induziertes E-Feld → durch zeitl. Integration → Membranpotential

6. PERIPHERE NERVENSTIMULATION PNS (6.VL)

Veränderung von zentraler Neurotransmission oder Neuroplastizität durch Stimulation peripherer Nerven.

6.1. METHODEN:

- Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS): Spannungskopfschmerzen, Polyneuropathie
- Neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES)
 - NMES: Auslösen von Muskelkontraktion durch Stimulation direkt am Muskel. (Evidenz: fraglich)
 - ≈ transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)
 - z.B. Durchblutungsförderung nach OPs, Reha-Training, ...
 - PAS – Paired associative Stimulation: (1.) Hirn – und (2.) Muskelstimulation in engem zeitlichen Abstand. Ziel: Hirn – Muskel Kausalität und motorische Kontrolle wiedererlernen.
 - zeitl. Abstand ist entscheidend (25 – 30 ms optimal, > 100 ms Stim. schlecht)
 - z.B. Schlaganfallpatienten
- Hirnnervenstimulation: Vagusnervstimulation: Trigeminasstimulation

6.2. WIRKMECHANISMEN UND METHODISCHEN HERAUSFORDERUNGEN DER VAGUSNERVENSTIMULATION

Wirkmechanismen:

- Der Vagusnerv gilt als umherschweifend -> ist quasi bei allen parasympathischen Vorgängen im Körper beteiligt.
- Es gibt zahlreiche Anwendungsfelder, jedoch ist die Evidenz oft nicht besonders hoch.
- Es gibt Afferente und Efferente Kerngebiete/ Projektionsgebiete. Ausgehend vom Hirnstamm verlaufen u.a. der aurikuläre und der zervikale Stamm.
 - parasympath. Efferenzen (DNV)
 - motorische Efferenzen (NA)
 - Viseroafferenzen (SpV N)
 - sensorische Afferenzen (NTS)

- Geschichte: 19 Jh. Corning: Karotidengabel, 1990er Epilepsie Studien
- Transkutane VNS:
 - aurikulare tVNS (über Ohrmuschel)
 - zervikale tVNS (über Hals → Halsmuskeln können kontrahieren)

VNS Mechanismus: NTS → LC → NE (→ GABA), NTS → Raphe-Kerne → Dopamin

→ Wichtig: Locus coeruleus (LC) als Hauptquelle von Noradrenalin (NE) im Gehirn.

Versuch mit Ratten: direkte LC-Antwort auf VNS. Stimulation proportional zur verwendeten Ladung

physiologische Rhythmen

- Atmung: größere LC-Effekt bei Stimulation während Ausatmen
- HRV: größter Effekt von tVNS auf HVR bei stärkerer sympathischer Grundaktivierung

Größte Herausforderung: Responder-Variabilität.

- Interindividuell: Integrität, Hautwiderstand, Psychologische Faktoren.
- Intraindividuell: Vagotonus (Aktueller Zustand), Tagesform
- Zyklisch (Atemfrequenz, größerer LC-Effekt bei Stimulation während Ausatmung)

6.3. EFFEKTE VON VNS AUF NEUROPLASTIZITÄT

Biomarker???

Effekte: VNS hilft bei der Rehabilitation motorischer Fähigkeiten.

Kombination mit PAS: Motorkortex-Reorganisation: Wird eine motorische Aufgabe wiederholt mit VNS gepaart, vergrößert sich das entsprechende motorische Kortexareal. VNS sorgte bei Ratten (siehe Video) zu einer Verbesserung der Zugkraft (Closed loop- Stimulation).

Auditorische Plastizität: 2 Stimuli wurden wiederholt mit gleichzeitiger VNS präsentiert. Der auditorische Kortex reagierte stärker auf den bereits bekannten Stimulus. (Am besten bei moderater Stromstärke)

Anwendung bei Tinnitus: 'Notched-Sound' - Methode. Töne, außer die Tinnitus-Frequenz, werden gepaart. Der Aud. Kortex soll T.Frequenz verlernen.

FRAGEN

Grundprinzip und Ziel von paired associative stimulation: Das menschliche Nervensystem ist zu massiver funktioneller Reorganisation sowie zu kurz- und langfristiger Anpassung fähig. Ein Verfahren mit dem dies nachgewiesen werden konnte, ist die Paired Associative Stimulation (PAS). Bei dieser Methode wird eine elektrisch induzierte Stimulation eines peripheren Nervens mit einer synchronen Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem motorischen Kortex gepaart.

Warum nimmt man bei Vagusnervstimulation einen Effekt auf die Pupillengröße an? Effekt auf PNS → Effekt auf Pupillengröße.

Was bedeutet es, dass man einen solchen Effekt (fast) nie nachweisen konnte? Zu schwach, viele weitere Faktoren (bspw. inhibitorisch).

7. KLINISCHE ANWENDUNGEN (7.VL)

7.1. WIRKMECHANISMEN VERSCHIEDENER NEUROMODULATIONSVERFAHREN

Am häufigsten werden tDCS und TMS verwendet. Daher hier kleiner Rückblick zur Wirkweise:

tDCS: Gleichstromstimulation mit niedriger Amplitude (normalerweise 1 bis 2,5 mA) über Oberflächenelektroden auf der Kopfhaut. Verändert die Gehirnfunktion durch Veränderung des neuronalen Ruhemembranpotenzials -> bewirkt entweder eine Depolarisierung (unter der Anode) oder eine Hyperpolarisierung (unter der Kathode).

TMS: Stimulation des primärmotorischen Kortex zur Auslösung eines MEP (Magnetisch/motorisch evozierten Potentials)

7.2. VERBINDUNGEN ZWISCHEN WIRKMECHANISMEN UND KLINISCHEN ANWENDUNGEN

Klinische Anwendungen vor allem bei folgenden Krankheitsbildern:

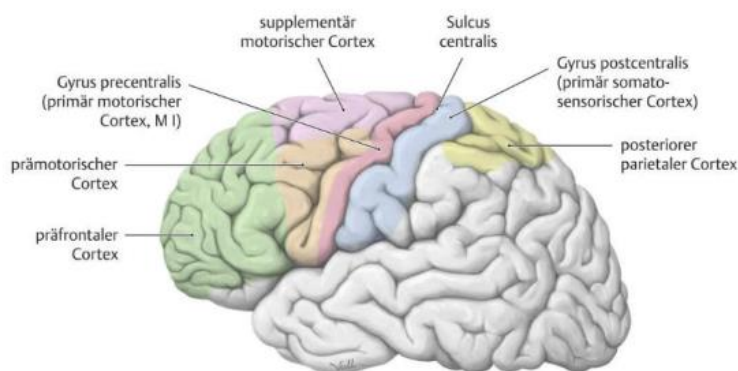
- Parkinson (Neurodegenerativ): Exzitatorische Stimulation Motorkortex (anodale tDCS), Wirkung: tDCS über Motorkortex verringert 'Freezing of Gait'-Episoden durch anodale tDCS Stimulation.
- Depression: Stimulation dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC), z.B. mit rTMS
- Z.n. Apoplex (Schlaganfall): Die Hemisphären sind nicht in Balance, sondern Überaktivität gesunde Hemisphäre. Ansätze Neuromodulation: Balance wiederherstellen durch: Stärkung der betroffenen Hemisphäre/ Hemmung der gesunden Hemisphäre. (tDCS / rTMS)

7.3. MÖGLICHKEITEN, GRENZEN UND PERSPEKTIVEN

Im Bereich der Neuromodulation ist noch einiges an Forschung möglich. Viele Bereiche werden noch erforscht. Die Evidenz schwankt zwischen den einzelnen Verfahren.

Die Entwicklung zeigt eine klare Tendenz in Richtung der immer weiter individualisierten Therapien. Die Hirnstimulation wird immer mehr Phasenabhängig/ Hirnzustandsabhängig. Ein Grund dafür ist auch, dass ca. 30% der Patienten aufgrund von unterschiedlichem Brain State anders auf Stimulationen reagieren. In der Zukunft eher Brain State Dependant.

Perspektiven in der Stroke-Therapie: Da aktuelle Ansätze noch nicht bei Patienten mit schweren motorischen Einschränkungen funktionieren ist ein weiterer möglicher Ansatz die Stärkung der gesunden Hemisphäre und der ipsilateralen Bahnen.



Erregung (exzitatorisch)	Hemmung (inhibitorisch)
hochfrequent	niedrigfrequent
rTMS: > 5Hz	rTMS: <= 1Hz
Anodale tDCS	Kathodale tDCS

FRAGEN

Neuromodulation und Neuroplastizität (E19.1)

Welches ist ein möglicher Therapieansatz bei Depression: Aktivierung dorsolateraler präfrontaler Kortex.

Welches ist ein möglicher Therapieansatz bei Parkinson: Aktivierung Motorkortex.

Welches ist ein möglicher Therapieansatz bei Schlaganfall: Aktivierung betroffener Motorkortex.