Neuromodulation & Neuroplastizität



Vorlesung 1 – Neuromodulation Einführung

1.1. Krankheitsbilder

- Parkinson
- Tremor
- Dystonie
- Epilepsie
- Schmerz

} relatively gut erforscht

- Schlaganfall
- Motor
- Neglect
- Aphasia

} nicht gut erforscht

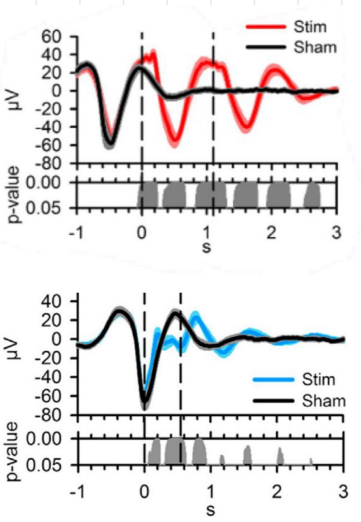
1.2. Sleep

- SWS (Slow wave-sleep) essential for restoring brain capacity
  ↳ helps to lern efficiently
- regulation of synaptic activity
- cortical slow oscillations (SO: 0,5–2 Hz)
- hippocampal ripples (100–300 Hz)
- thalamocortical spindles (9–16 Hz)

} drive memory consolidation

1.3. Sleep Modulation

- closed-loop auditory stimulation (CL-AS) ⇒ non-invasive modulation technique for SO activity



⇒ active up-states stimulation:
- supports memory consolidation process (Festigung von Erinnerungen)
- Entrainment of SO (Mitnahme/Weiterführung)
- enhancement of SO (Verbesserung)

⇒ quiescent down-states stimulation:
- possible disturbance of memory consolidation (Störung vom Festigungsprozess)
- attenuation of SO (Abschwächung)
- decrease of spindle power (Verringerung)

- closed-loop Neuromuscular Stimulation (CL-NMES) ⇒ non-invasive sleep modulation technique
  - direct afferent sensory pathways to cortex

- mindfulness based interventions (MBI)
  - long-term effects (5–12 months) noted
  - not as robust

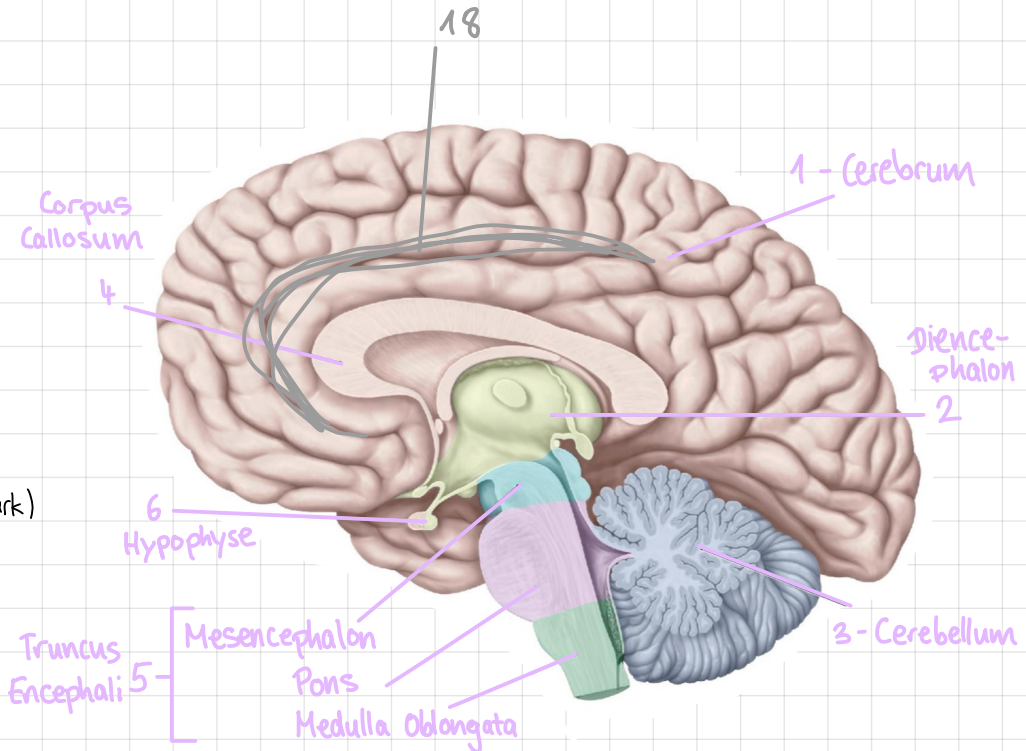
Vorlesung 2 – Neuroanatomie & Neurophysiologie

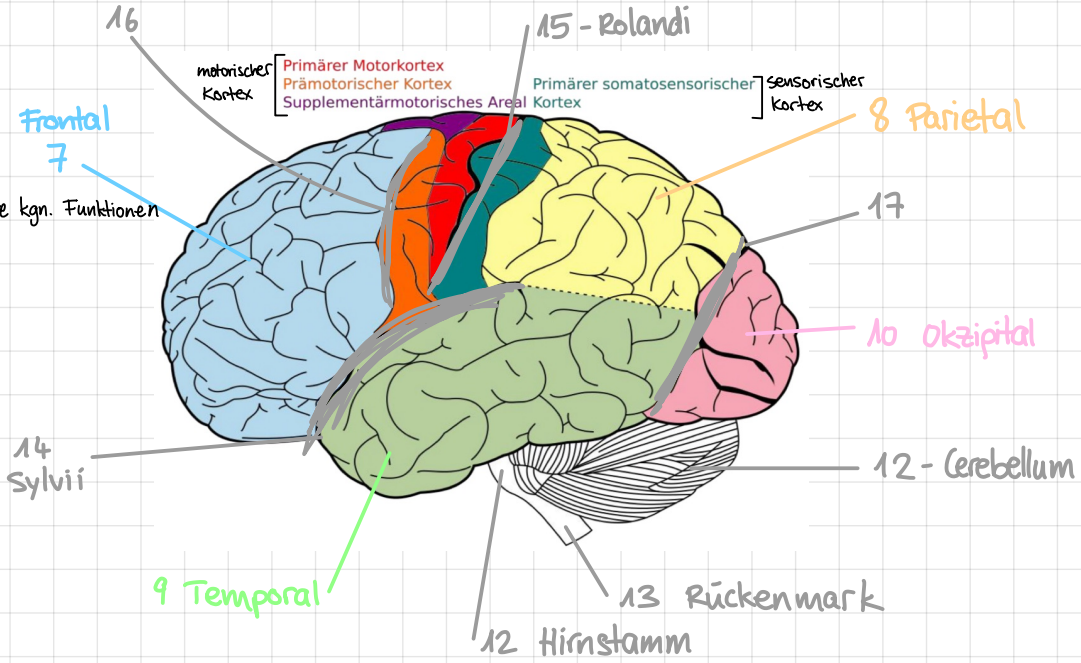
2.1. Nervensystem

- besteht aus ZNS (zentrales) und PNS (peripheres)

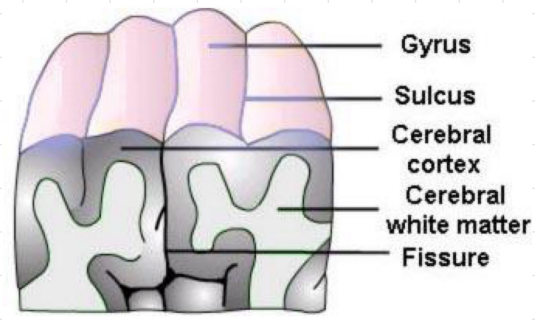
2.2. ZNS

- besteht aus Gehirn und Rückenmark
- Gehirn Anatomie / Aufbau:
  - Cerebrum (Großhirn): 1
  - Diencephalon (Zwischenhirn): 2
  - Cerebellum (Kleinhirn): 3
  - Corpus callosum (Balken): 4
  - Truncus encephali (Hirnstamm): 5
    - Mesencephalon (Mittelhirn)
    - Pons (Brücke)
    - Medulla Oblongata (verlängertes Mark)
  - Hypophyse: 6
- Neocortex = weiter außen
- Gyrus = Windung
  - gut für Elektroden zum Eindringen
  - ohne Gefäße
- Sulcus = Furche
  - mit Gefäßen
    schlecht für Elektroden
- Lappenbereiche
  - Frontallappen: 7
    - Planung / Selbstreflexion / höhere kgn. Funktionen
  - Parietallappen: 8
    - räumliche Wahrnehmung
  - Temporallappen: 9
    - Sprache / Gedächtnis
  - Okzipitallappen: 10
    - Sehen
  - Hirnstamm: 11
  - Cerebellum kleinhirn: 12
  - Rückenmark: 13
- Verschiedene Sulcus:
  - Sylvii (sulcus lateralis): 14
  - Rolandi (sulcus centralis): 15
  - sulcus praecentralis: 16
  - sulcus transverse okzipital: 17
  - sulcus cinguli: 18
- Somatosensorik: Schmerzwahrnehmung (eine von vielen sensorischen Funktionen)
- Somatomotorik: willkürliche Motorik der Muskulatur

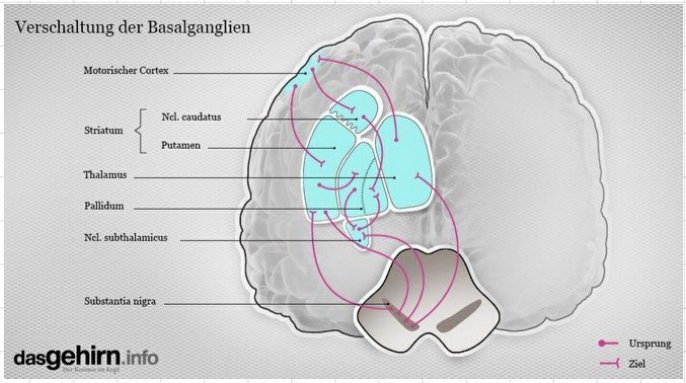




2.2.1. Aufbau der Hirnrinde



- Innenliegende Gehirnanteile vom motorischen Kortex:
  - Sylvische Fissur / Inselrinde
  - Gyrus cinguli
  - heller Bereich = Verbindungsbahnen / Faserverbindungen
  - dunkler Bereich = Neuronale Nervenkerne
- Subkortikale Strukturen (motorischer Kortex)
  - Thalamus = Filter des Gehirns
    - Eindrücke laufen zuerst durch Großhirn
    - Autismus: Reizfilterüberschuss! → zu viele Eindrücke / Überreizung → Schutzmechanismus vor Überreizung
    - ADHS: Reizfilterschwäche! → zu wenige Eindrücke / Unterreizung → Schutzmechanismus vor Unterreizung
  - Basalganglien - graue Substanz
    - unterhalb der Großhirnhemisphären
    - zuständig für Koordination von Bewegung, Abgleich von Bewegungsabläufen mit sensorischer Information
    - betroffen bei neurologischen Krankheiten
    - bestehend aus:
      - ▷ Striatum - dopaminogene Zellen (Zusammenwirken von Emotion, Motivation, Kognition & Bewegung)
        - Putamen } getrennt durch Capsula interna
        - Caudate nucleus }
        - Eingangsstation
      - ▷ Pallidum - Motorik Funktion (Antagonist zum Striatium)
        - Globus pallidus internal (GPI) - Ausgangsstation
        - Globus pallidus external (GPE)
      - ▷ Substantia nigra - schwarze Substanz
        - bei Parkinson gehen Zellen unter
        - Starterfunktion für Bewegung, etc.
      - ▷ Subthalamic nucleus
        - Steuerung der Grobmotorik
        - steht in Verbindung mit dem Pallidum



2.2.2. Pyramidenbahnen

- Aktivierung Motoneuronen zur Durchführung von:
  - Bewegung Willkürmotorik, Feinmotorik, Muskeltonus (von distalen Extremitätenmuskulatur)
- Verbinden motorischen Kortex mit Rückenmark
- nicht erneuerbare Nerven

2.3. Peripheres Nervensystem

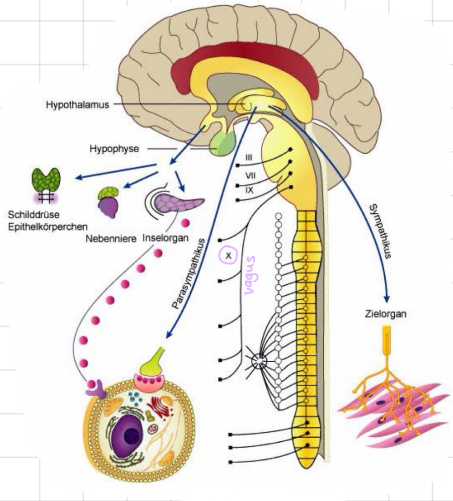
- ab Spinalwurzeln & Verlassen vom Hirnstamm PNS
- Dermatome = Spinalnervenwurzelstellen
  - 30-33 Spinalnerven aufgeteilt in Segmente
    - bestehen aus Vorderwurzel (efferente Fasern) & Hinterwurzel (afferente Fasern)
    - Plexus = Geflecht aus benachbarten Spinalnerven ⇒ lagern sich zu peripheren Nerven zusammen
- peripheren Nerven = Motoneuronen (α & γ) sind erneuerbar!
  - afferente Nervenfasern = sensorisch / hinlaufend zum ZNS / PNS
    efferente Nervenfasern = motorisch / wegführend vom ZNS / PNS

2.4. Schnittstelle ZNS - PNS

- Übergang von ZNS zu PNS fließend
- Rückenmarksschädigung ⇒ Reflexbogen funktioniert nicht
- motorischer Ausfall kann durch Dermatombildung auf spezifischen Spinalnerv/Dermatom zurückgeführt werden

2.5. Autonomes Nervensystem

- funktioniert automatisiert
- Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen
  - Herzschlag
  - Atmung
  - Verdauung
  - Stoffwechsel
- Organe & Organsysteme vom vegetativen Nervensystem innerviert ⇒ durch Atmung kontrollierbar
  - Sexualorgane
  - Endokrine & Exokrine Drüsen
  - Blutgefäßsystem
  - Pupillenreaktion
- Parasympatikus: Entspannung ⇒ Nervus Vagus
- Sympatikus: Fight or Flight

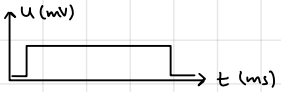


2.5.1. Vagus Nerv

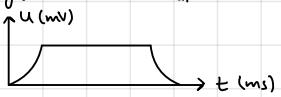
- größter parasympathischer Nerv
- 10. Nerv (X)
- größtes Innervationsgebiet
- zieht bis in den Bauchraum

2.6. Nervenzellen / NV

- Dendriten:
  - nehmen externen, idealisierten Reiz auf

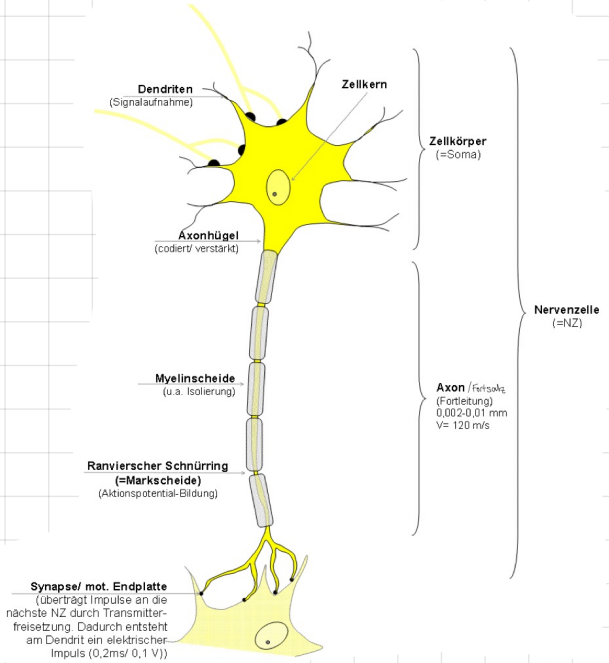


- Axonhügel:
  - verstärkt / codiert Reiz (Potenzial)
  - graduiertes Potenzial

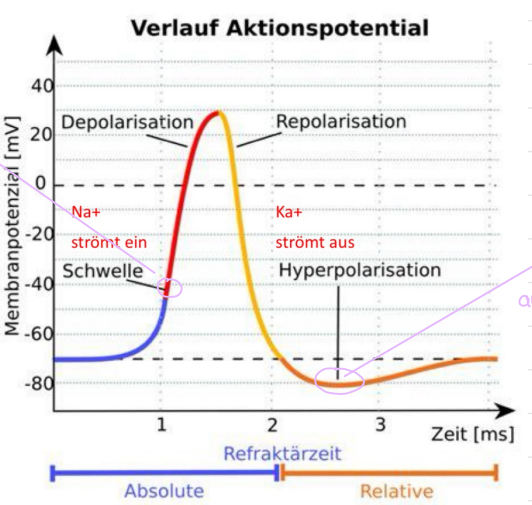


- Ranvierscher Schnürring
  - Aktionspotenzial wird gebildet
  - Markscheide zw. Myelinscheide
  - Alles-Oder-Nichts Impulse





- Synapse
  - auch motorische Endplatte
  - Übertragung vom Impuls/AP an nächste NV bzw Muskel
  - Transmitterfreisetzung bei Übertragung ⇒ elektrischer Impuls entsteht
  - Synaptischer Spalt zwischen zwei NV
    - ▷ Natrium-Kalium-Pumpe essenziell
  - Chemische Synapse ⇒ Neurotransmitter Kommunikation (Natrium-Kalium-Pumpe)
  - Elektrische Synapse ⇒ direkte elektr. Kommunikation (Gap-Junction-channel)

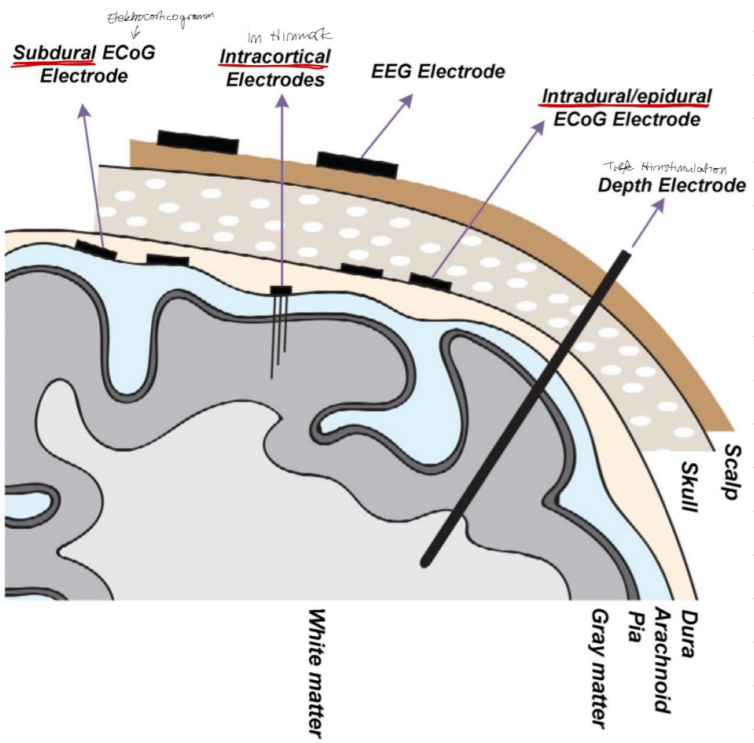


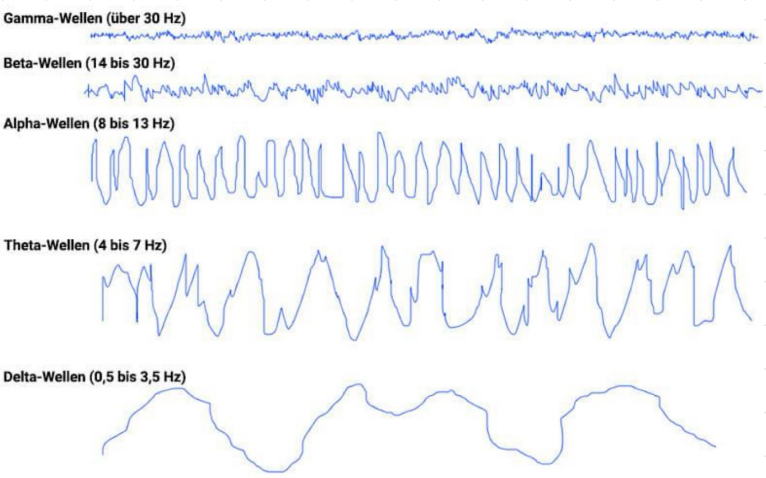
2.6.1. Neurotransmitter & Rezeptoren

- Acetylcholin: wichtigster Neurotransmitter in peripheren NS
- wichtigste Neurotransmitter im ZNS:
  - Glutamat (exzitatorisch)
  - Gamma-Aminobuttersäure / GABA (inhibitorisch)
  - Glycin (inhibitorisch)
  - Dopamin, Noradrenalin, Serotonin
- Rezeptoren:
  - Ionotroper Rezeptor => selbst ein Ionenkanal
    - ▷ wird durch Transmitter geöffnet/geschlossen
    - ▷ Beispiel: NMDA-Rezeptor
  - Metabotroper Rezeptor => aktiviert bei Transmitterkontakt Signalkaskade
    - ▷ Beispiel: Dopamin-Rezeptor D1

2.7. Elektrophysiologie

- 10 000 - 100 000 Neuronen gleizeitig
- postsynaptische, synchronisierte Aktivität NV-Potenziale
- Wellenformen EEG:
  - Gammawellen (> 30 Hz)
    - ▷ erhöhte Aufmerksamkeit & Lernprozesse
    - ▷ im wachen Zustand
  - Betawellen (14-30 Hz)
    - ▷ höhere & unregelmäßige Frequenzen bei geöffneten Augen, Sinnesreizen und geistiger Aktivität (Motorik, Sensorik, Koordination)
    - ▷ im wachen Zustand
    - ▷ Parkinson = β-Bande zu hoch, Schlaganfall: β-Bande zu niedrig
  - Alphawellen (8-13 Hz)
    - ▷ Hirnaktivität bei geschlossenen Augen
    - ▷ wacher Zustand
    - ▷ Grundrhythmus (bei Aufmerksamkeit)
    - ▷ Berger-Effekt / Alphablockade: α-Rythmus durch Augenöffnen blockiert
  - Thetawellen (4-7 Hz)
    - ▷ bei Schläfrigkeit / leichten Schlafstadien, Gedächtnis
    - ▷ "Zwischenwellen"
  - Deltawellen (0,5 - 3,5 Hz)
    - ▷ langsamsten Wellen, meist synchron => "slow waves"
    - ▷ signalisieren traumlosen, erholsamen Tiefschlaf
    - ▷ Abbau toxischer Dinge
  - REM = rapid eye movement
    - ▷ Traumschlaf
    - ▷ hochfrequente Betawellen mit geringe Amplitude
    - ▷ ähnlich zu Gammawellen
    - ▷ Muskulatur maximal entspannt





GBATD

2.7.1. Intrakranielles EEG

- epi- oder subdural
- Gitter- und Streifenelektroden ⇒ können ~2 Wochen verbleiben
- Aufzeichnung und Stimulation möglich
- detaillierte Fokussuche
- Kartierung von relevanten Regionen

2.7.2. Stereotaktisches EEG (SEEG)

- mehrere tiefe Elektroden
- individuelle Implantation
- anatomisch-klinisch-elektrophysiolgische Korrelation
- rahmenlos /rahmenbasiert/ robotergeschützt durchführbar
- NUR durch Gyrus (Windungen)! ⇒ Schutz vor Gefäße verletzen

2.7.3. Robotergesteuertes SEEG

- Ermöglichung Planung mehr Trajektorien CCT & MRI
- kürzere Implantationszeit

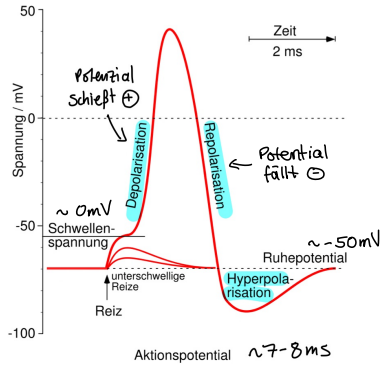
Vorlesung 3 – Grundlagen der Elektrophysiologie

3.1. Elektrophysiologie

- Messung & Erforschung elektrischer Aktivität in Organen
  - Wissenschaftliche Erforschung von Kommunikation / Aktivität
  - Apparative Messung von Kommunikation / Aktivität
  - Messtechnik zur Erfassung von Kommunikation / Aktivität
- bei uns speziell: neuronale elektrische Aktivität
  - Elektrokardiographie (EKG): Herz
  - Elektromyographie (EMG): Muskeln
  - Elektrookulographie (EOG): Augenbewegung aufgrund des elektr. Dipols)

3.2. Physiologische Grundlagen

- Ruhepotential
  - aktiviert durch Ionentransport durch Zellmembran (Natrium-Kalium-Pumpe!)
- Postsynaptische Potentiale
  - über Dendriten in die Zelle
  - Leaky Integrator: Summation von Potentialen über Zeit
  - Erreichen von Erregungsschwelle (~ 0 mV) ⇒ Aktionspotential feuert
  - Aktionspotential: "Alles-oder-Nichts Prinzip"
    - ↳ Erregungsweitergabe



3.3. Physikalische Grundlagen

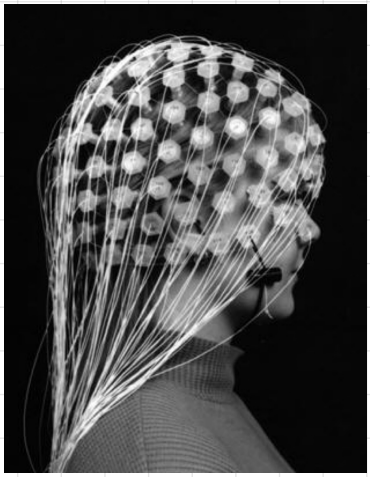
- Potential erzeugt elektrisches Feld
  - Feld ändert sich zu magnetischem Feld
  - 3-Finger-Regel ($\vec{I}$, $\vec{B}$, $\vec{F_L}$)
  - Synchronisation von benachbarten Zellen verbessert Messbarkeit!
- am elektr. Feld kann eine referenzielle Messung durchgeführt werden:
  - im Axon: intracellular electrode / Messelektrode
  - außerhalb: extracellular electrode / Referenzelektrode
  - manchmal zusätzlich: Ground-Elektrode (überall möglich)
  - es wird Signal zwischen Elektroden gemessen
  - sauberes Signal nötig (kein Hintergrundrauschen)
- am magn. Feld kann eine referenzfreie Messung durch geführt werden:
  SQUID-Magnetometer (superconducting quantum interference device)
  - empfindliche Sensoren nötig
  - mit Rauschen möglich

3.4. Messebenen

- Elektroenzephalographie / EEG ⇒ außen am Kopf (misst elektrische Signale)
- Magnetoenzephalographie / MEG ⇒ außen am Kopf (misst magnetische Signale)
- Elektrokortikographie / iEEG ⇒ direkt unter Schädeldecke ohne Gewebeeingriff
- Intrazellulär / Single cell
- Local Field Potential (LFP) ⇒ im Gewebe drin
- Mikroarrays (LFP surface) ⇒ räumliche Auflösung

Tiefe des Eingriffs
↳ je tiefer gemessen wird, desto weniger ausschlagend / kleiner ist die Messkurve

3.4.1. Elektroenzephalographie (EEG)



- nicht invasiv
- Messung elektrischer Felder
- an der Schädeloberfläche
- meistens standardisiertes Elektrodenraster (10-20-System, geodätisches System)
- günstig & einfache Durchführung
- klinisch: Epilepsiediagnostik
- Probleme:
  - uneindeutiges Mapping zwischen Signal und Quelle
  - Großer Abstand zwischen Elektrode und Quelle
  - Volumenleiteffekt verschmiert Signal
  - ⇒ nicht nah dran am Signal (Rauschen, Unreinigkeiten, etc)
- Lösungsansätze:
  - Quellenrekonstruktion ⇒ Filter W (meistens unbekannt), welcher Quellen S und Signal X verknüpft
    ↳ $X = S \cdot W \Leftrightarrow S = X \cdot W^{-1}$
    ↳ jedoch mehr Quellen S als Sensoren ⇒ Filter W nicht invertierbar
    ↳ "wahrer" Filter nicht-linear
  - Phänomenologischer Ansatz ⇒ Typische Komponenten auf Sensorebene definiert ohne Quellen zu beachten (Vergleich ohne Quellen anzuschauen)
    ↳ Beispiel: Aufmerksamkeitskomponente P300

3.4.2. Magnetoenzephalographie (MEG)

- nicht invasiv
- Messung magnetischer Felder ⇒ absolut metallfreie Anwendung
- Signal nicht verschmiert durch weniger Volumenleiteffekt (Schädel wird ungehindert durchdrungen)
- ähnliche Probleme wie EEG
- aufwändiger und teurer als EEG
- klinische & wissenschaftliche Bedeutung gering

⇒ Nieschenprodukt !!

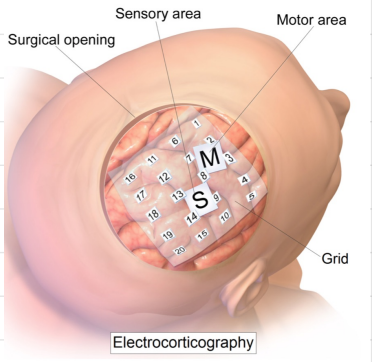


3.4.3. EEG/MEG - Wissenschaftliche Anwendungen

- Ereigniskorrelierte / Evozierte Potential
  - mehrmalige Präsentation eines Reizes / Ereignisses
  - Epochieren des Signals, ausgerichtet am Reiz (in Teile schneiden)
  - Mitteln über Epochen (mitteln untereinander)
  - Evoziert bedeutet: Präsentation eines einfachen Reizes (Sinuston)
- Frequenzbänder
  - Zerlegung vom Signal mittels den Spektren
  - jeweilige spektrale Anteile geben Hirnprozess Informationen
  - Beispiel: Bewegungsvorbereitung (mental) und Beta-Aktivität (geht hoch vor Bewegung und runter danach)
- Konnektivität
  - Beziehung zwischen Elektroden bzw. Sensoren
  - gekoppelte Aktivität an mehreren Elektroden bzw. Quellen
  - anspruchsvoll
  - unüblich im EEG wegen Volumenleitproblemen (verschmierte Wahrnehmung)

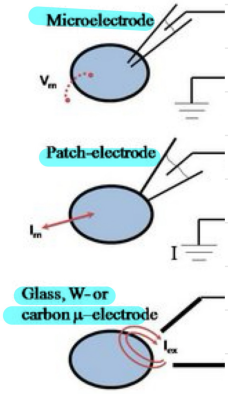
3.4.4. Elektrokortikographie / iEEG

- invasiver Eingriff
- mögliche Elektrodenanordnungen:
  - Epidural – auf der dura mater (Hirnhaut) liegend
  - Subdural – unter der dura mater (Hirnhaut)
- Verwendung bei Epilepsie zu Herdlokalisation von Anfällen
- kann als Brain-Computer-Interface (BCI) mit responsiver Hirnstimulation (intrakraniell am Herd selbst) kombiniert werden



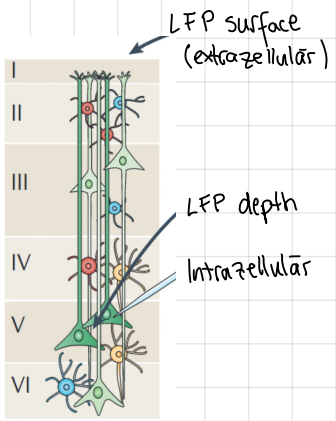
3.4.5. Single Cell – Elektrophysiologie

- an einer Zelle selbst
- Mögliche Anwendungen:
  - intrazellulär / Microelectrode (Elektrode wird in die Zelle eingeführt)
    ⇒ beeinflusst Membranströme allgemein
  - patch clamp / Patch-electrode (Elektrode wird auf Oberfläche angebracht
    ⇒ beeinflusst einzelne Ionenströme
  - extrazellulär / Glass-/W-/carbon µ – electrode (wird extrazellulär angebracht)
    ⇒ meistens nur synchronisierte Aktivität vieler Nervenzellen
- Messung einzelner Aktionspotentiale bzw. Membranströme
- in vitro NICHT in vivo



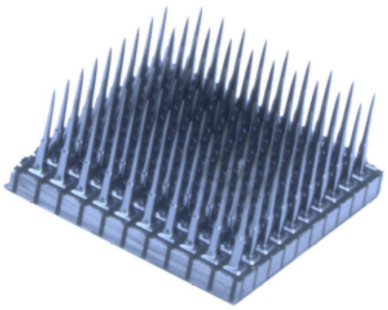
3.4.6. Local Field Potentials / LFP

- "Tiefenstimulation"
- Messung im Gewebe (Zellverbände)
- invasiv ⇒ Elektroden werden im Gehirn angebracht
- am lebenden Mensch / Tier möglich (während OPs)
- Messungserfassungen ähnlich wie bei LFP



3.4.7. Mikroarrays

- invasive Messungen
- im kortikalem Gewebe (Großhirnrinde)
- Arrays mit 100-300 Elektroden
- ideal für BCI (Brain-Computer-Interface)
- "Biochips"
  - Elon Musk
  - Organ-on-a-chip
  - Gedanken gesteuerte Nutzung bestimmter Geräte



3.5. Grundlagen der Signalverarbeitung

- Datentyp von elektrophysiologischen Messungen: Zeitreihendaten
- Methodenfamilie (Art) bei Zeitreihendaten: Nutzung von digitaler Signalverarbeitung
- Signal besteht aus: Rohsignal und gefiltertes Signal
  - $y(n)$ = (Summe aus Rohsignal) – (Summe aus gefiltertem Signal)
  - Signal y bei einer Zeit n
- gefilterte Signale Arten:
  - IIR: Infinite Impulse Response (benutzt ebenfalls vorheriges Signal)
  - FIR: Finite Impulse Response (dann nur Rohsignal & gefiltertes Signal fällt weg)

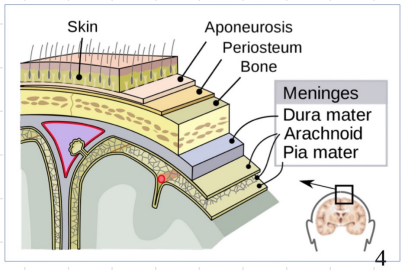
  ⇒ MNE-Python nutzt hauptsächlich FIR!

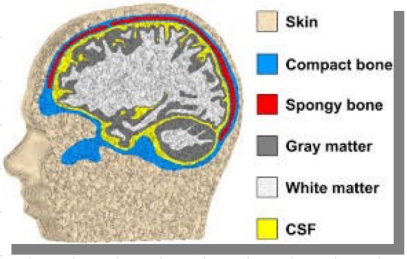
Vorlesung 4 - Transkranielle Magnetstimulation / TMS

4.1. Technischer & physiolgischer Hintergrund

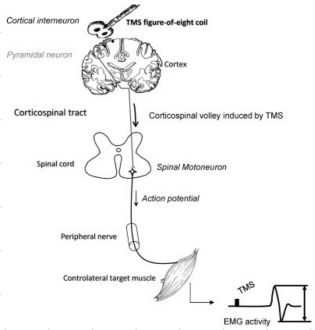
Invasivität

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





→ TMS löst Aktionspotenziale aus



4.2. Historie

- Vorläufer Experimente 1900, Paris
- Anthony Barker & Kollegen
- erste Magnetstimulation peripherer Nerven: 1982
- erste am menschlichen Motorcortex: 1985

4.3. Aufbau / Kreislauf

1. Ladung Kondensator: ≤ 3 kV
2. Schließung Kreislauf & Entladung Kondensator
3. Strom (≤ 10 kA) vorrübergehend (≤ 1ms) durch Kupferspule
4. magn. Felder durchdringen widerstandslos Schädel

⇒ Induktion elektr. Feld (ca. 70-140 V/m) → zeitliche Ablenkung des magn. Feldes

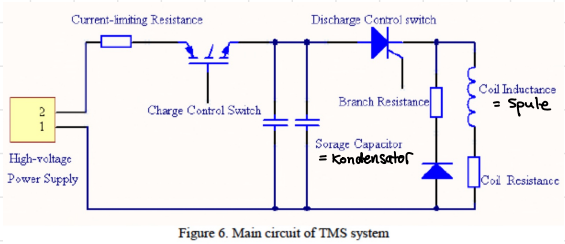
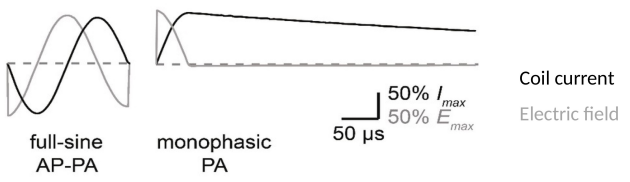


Figure 6. Main circuit of TMS system

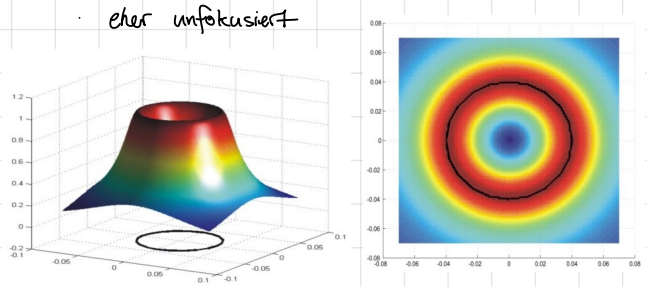
4.4. Zeitlicher Verlauf

- biphasische Stimulation:
  - Spulenstrom mit zwei Extrema (positiv & negativ)
  - geringere Stimulationsintensität nötig für Muskelantwort
- monophasische Stimulation:
  - erstes Viertel einer Sinuswelle dann abflachen des Stroms
  - Kondensator muss nach jedem Stimulus geladen werden
  - Effekte einfacher erklärbar ⇒ ein Extremum vorhanden

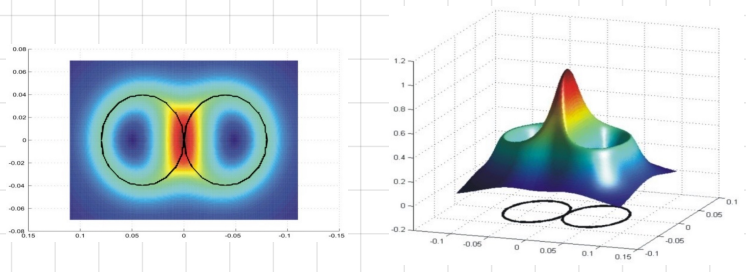


4.5 Form der Felder

- Rund
  - Feld hat Kraterform
  - eher unfokusiert

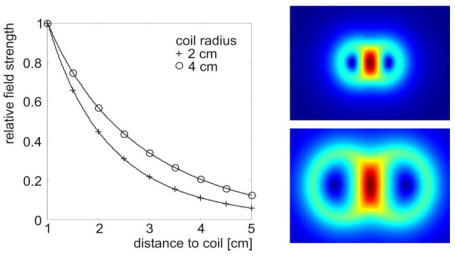


- Figure-8
  - max. Feld unter Berührpunkt der Drahtschleifen



- weiteres bezüglich Formen
  - unabhängig von Tiefenebenen
    Feldstärke quadratisch abnehmend mit dem Abstand zur Spule
  - kein 3D Fokus möglich
  - kleinere Spulen fokaler ABER Feldstärke nimmt schneller ab
  - nur zur Oberflächenstrukturen Stimulation

Kleine vs. große Doppelspule



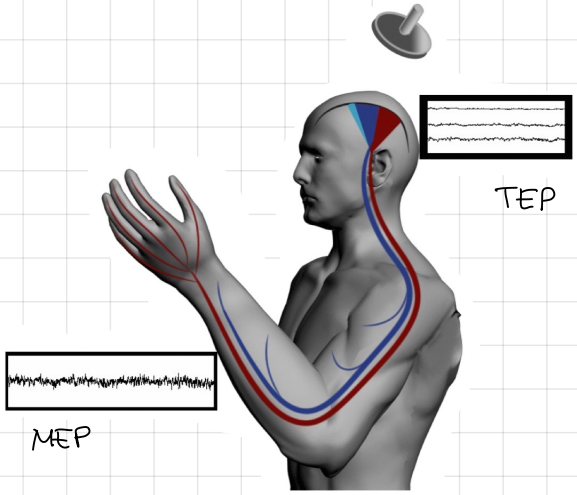
4.6. Nervenerregung

- Nervenmembran
  - verlustbehafteter Integrator: Speicher für Stromfluss vom induzierten elektr. Feldes
  - Faustregel: zeitliche Änderung des Membranpotenzials ∝ Spulenstrom

4.7. Anwendungen

4.7.1. TMS als Untersuchungstechnik

- Muskel evoziertes Potenzial (MEP)
  - Messung von globaler Erregbarkeit Motorbahnen
  - Aktivität kortikaler & neuronaler Motoneuronen mit dabei
  - mittels Oberflächenelektroden / Nadelelektroden:
    - ▷ Belly-Belly-Montage
    - ▷ Belly-Tendon-Montage
  - kortikale Repräsentationen der Handmuskeln → geringste Stimulationsschwelle
- Transkraniell evoziertes Potenzial (TEP)
  - zeitabhängige EEG Antworten
  - Messung von Veränderungen in Inhibierung-Erregung-Balance der kortikalen Neuronen



4.7.1.1. Input-Output-Kurve

- Auftragung Stimulationsintensität vs MEP-Amplitude
- Sigmoidale Kurve (Wendepunkt, Steigung, Sättigung)

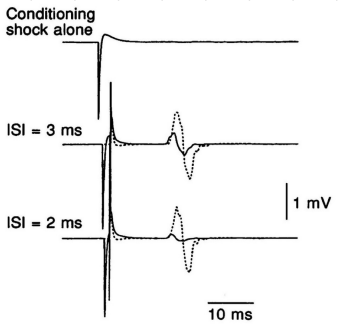
4.7.1.2. Motorschwelle

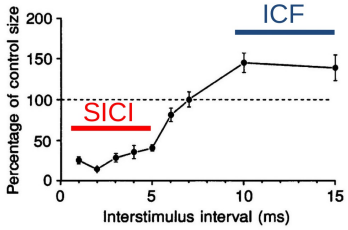
- minimale Intensität:
  - in Ruhe mind. 5/10 MEPs > 50µV ausgelöst → Ruhemotorschwelle (RMT)
  - kontrahiert mind. 5/10 MEPs > 200µV ausgelöst → Aktive Motorschwelle (AMT)

4.7.1.3. Zwei Pulse

- Sub-threshold Konditionierungsstimulus (CS; mit ~90-100% von aktiver Motorschwelle)
- Supra-threshold Teststimulus (TS, allein: MEP ~ 1mV)
- nur im entspannten Muskel → konstante Überwachung!

- SICI: Vorausgehender CS reduziert MEP des TS
  bei ISIs 1-5 ms
- ICF: CS erhöht MEP des TS
  bei ISIs ~10-15 ms





4.7.2. TMS als Intervention

- Repetitive TMS (rTMS)
  - Anwendungen:
    - ▷ Depression (meist dorsolateraler präfrontaler Kortex)
    - ▷ Subakute Schlaganfälle (betroffener motorischer Kortex)
    - ▷ neuropathischer Schmerz (dorsolateraler präfrontaler oder sensomotorischer Kortex)
    - ▷ weitere experimentelle: Schizophrenie, Multiple Sklerose (MS), Dystonie
  - 25 Minuten rTMS Effekt auf Input-Output-Kurve:
    - ▷ 1 Hz rTMS bei Inhibition: MEPs area sinkt
    - ▷ 20 Hz rTMS bei Facilitation: MEPs area steigt an
- Kontraindikationen:
  - Absolute: kranielle Metallimplantate, erhöhter intrakranieller Druck
  - Relative: Schwangerschaft, Kinder, Herzkrankheiten, Herzschrittmacher, Medikamentenpumpe, Medikamente die Krampfwahrscheinlichkeit erhöhen, Epilepsie, med. Geschichte mit Kopfverletzungen, Schlaganfall, neurochirurgischer Eingriff, neurologische & psychiatrische Störungen
- Nebenwirkungen:
  - Häufig: lokaler Schmerz nahe Stimulationsort, vorübergehende Kopfschmerzen
  - Selten: Verursachung epileptischer Anfall

4.8. State-dependent / closed-loop TMS

- oszillatorische Elektrostimulation beeinflusst MEP-Amplitude
- komplizierte TMS
  - welche Frequenz?
  - welche Bedingungen?
  - wird endogene Hirnoszillation Phase überhaupt gemessen?

Vorlesung 5 - Periphere Neuromodulation / Stimulation

5.1. Definition

=> Veränderung von zentraler Neurotransmission / Neuroplastizität durch Stimulation peripherer Nerven
↳ Nerven außerhalb Gehirn & Rückenmark

5.2. Methoden

- Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) / ist eher Muskelstimulation
  - DIY Medizin / Fitnessbereich / Alternativmedizin (Spannungskopfschmerzen, Polyneuropathie)
- Neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES) / ähnlich zu TENS
- Hirnnervstimulation / 12 Nerven vom Körper direkt ins Gehirn
  - Vagusnervstimulation (sehr verbreitet)
  - Trigeminusstimulation (ins Gesicht rein laufend) => bsp. Kopfschmerzen

5.3. Neuromuskuläre Elektrostimulation (NMES)

- auslösen von Muskelkontraktionen durch Elektrostimulation direkt am Muskel
- TENS ist synchron/ähnlich
- zur Leistungssteigerung oder Schmerztherapie
- Evidenz fraglich
- klinische Anwendungen:
  - Paired associative stimulation (PAS)
  - Lösen von Muskelspasmen
  - Reha Training
  - Durchblutungsförderung

5.3.1. restaurative NMES: PAS

- restaurativ: Heilung / Reparieren, therapeutischer Ansatz
- Hirn & Muskelstimulation im engen, zeitlichen Zusammenhang
- TMS (Hirn) & NMES (Muskel) kombiniert
  - um Hirn-Muskel-Kausalität (Ursache vor Wirkung) wieder zu lernen
  - um motorische Kontrolle wieder zu lernen
- TMS in der Regel vor NMES
- Konsistenz & zeitliche Nähe des Zusammenhangs ist wichtig für Plastizität (ca 25 ms)
  - Plastizität: Lerneffekt des Gehirns & Effekt hält für Testdauer an
- zeitintensiv!

5.3.2. Assistive NMES

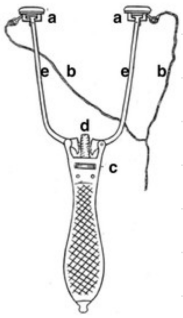
- assistive: beeinträchtigte Funktionen ausgleichen
- Steuerung komplexen NMES-Arrays durch Hirnsignale
  - Array: Gitter von vielen Elektroden
- Bsp: Tetraplegier. Training des Decoders für Handbewegungen → funktionelle Bewegungsaufgabe
- Output via NMES

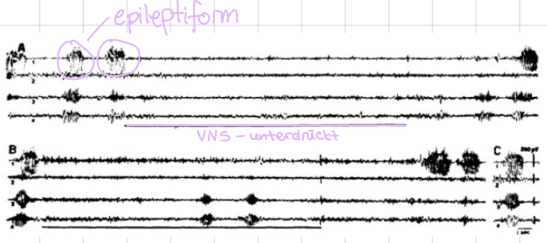
5.4. Vagusnervstimulation (VNS)

- Vagusnerv:
  - X. (10.) Hirnnerv
  - parasympathisch => Entspannung, Regeneration, Verdauung
  - vagus (latein) = umherschweifend
  - breites Funktionsspektrum (versorgt jegliche Organe)
  - Hauptstrang am Hals (Karotiden) => besitzt alle Fasern
  - Nebenstrang zur Ohrmuschel => nicht alle Fasern

- ZNS-Projektionsgebiete:
  - Nucleus dorsalis nervi vagi (DNV) ⇒ parasympathische Efferenzen
  - Nucleus ambiguus (NA) ⇒ motorische Efferenzen (Kehlkopf, Rachenmuskulatur)
  - Nucleus spinalis nervi trigemini (SpV N) ⇒ Viszeroafferenzen
  - Nucleus tractus solitarii (NTS) ⇒ sensorische Afferenzen (Ohrmuschel, Geschmack)
- Hals potenziell gesamt möglich, jedoch zu unspezifisch

5.4.1. Geschichte VNS





- 19. Jahrhundert: Karotidengabel von James Corning
  - elektrische Reize auf Karotidennerven
  - Blutfluss zum Gehirn reduzieren
- 1950er: Wiederentdeckung der VNS am Tiermodell
  - Reduktion epileptiformer Hirnaktivität
- 1990er: klinische Epilepsie-Studien mit VNS
  - Zulassung für pharmaresistente Epilepsie

5.4.2. klinische Anwendungen VNS

- transkutane VNS (tVNS) = nicht invasiv
  - aurikulare tVNS (Ohrmuschel): Verbreiteter
    zervikale tVNS (am Hals): Muskeln werden mitstimuliert
- klinische post Indikationen für tVNS:
  - Epilepsie
  - Depression
- nicht mehr stark verbreitet aufgrund von
  - OP, invasiv (implantierte Elektroden)
  - hohe Variabilität
  - schwer Erfolgsvorhersage zu treffen

aurikular



zervikal



5.4.3 tVNS Wirkmechanismen

- Locus coeruleus (LC):
  - Hirnstammstruktur in Pons (Brücke)
  - Noradrenalin-Quelle im Gehirn
- Hypothetische (wahrscheinlich) Überlegung:
  NTS → LC → NE → GABA (Neurotransmitter)
  NTS → Raphe-Kerne → Dopamin

5.4.4. Responder Variabilität

- verbreitetes Hauptproblem in Studien ∇
- interindividuell
  - Integrität der Vagus-Innervation in Ohrmuschel (aurikulär)
  - Hautwiderstand, Schmerzempfindlichkeit
  - psychologische Faktoren
- intraindividuell
  - Vagotonus
  - Grundleistung / Tagesform
- Zyklisch
  - Atemfrequenz
- Stimulationsparameter-bezogen

5.4.5. Ohrmuschel Innervation

- interindividuell
- Transillumination (durchleuchten führt zur Findung passender VN Stelle)
  - individuelles Modell / Ohrmodell
  - sehr aufwändig!
- Vagus-sensorisch evozierte Potenziale (VSEP)
  - nur mäßig gut funktionabel
- Ziel: Funktionelle Kartierung der Ohrmuschel

5.4.6. Physiologische Rhythmen

- Atmung
  - Größerer LC-Effekt bei Stimulation während Ausatmen
  - nur eine Studie belegt
  - nur während Ausatmen VNS möglich?
- HRV: Herzfrequenzvariabilität
  - größerer tVNS Effekt auf HRV bei stärkerer sympathischer Grundaktivierung
  - schnellere Schwankungen der Herzrate: Höhere Vagus- / Parasympathikusaktivierung

5.4.7. Stimulationsparameter

- Stimulationsort
- Stimulationsseite
- burst duration
- train duration
- total duration
- time-locking
- inter-burst interval
- inter-train interval
- Amplitude
- pulse width
- intra-pulse frequency

⇒ 11 Parameter mit mehreren Möglichkeiten ... ⇒ sehr viele mögliche Kombinationen

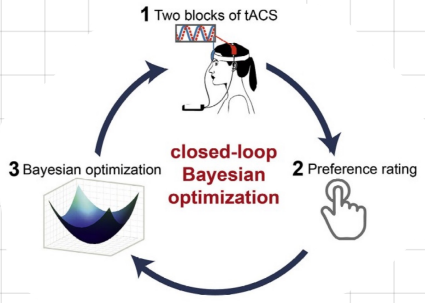
5.4.8. Responder Variabilität: kritische Perspektive

- Parameterräume können sehr groß sein
- Suche nach optimalem Parameter

1. Idee: Bayesian optimization (closed loop)
   - Voraussetzung: Optimierbare Funktion
     - ▷ Stimulations-Erfolg messen
     - ▷ möglichst konvex
     - ▷ differenzierbar
     - ▷ kontinuierliche Variablen

     ⇒ kurzfristiges Messen & Vergleichen nicht möglich
   - Parameterraum physiologisch einschränken
     - ▷ welche Parameter passen?
   - Problem:
     - ▷ keine klare "Stimulationserfolg" Definition
     - ▷ kein klar definierter physiologischer Prozess
     - ▷ diskrete Stimulationsparameter

     ⇒ trial & error !!! → Studien scheitern



2. **Individualisierte Stimulationsparameter**: Biomarker (personalisiert → individuelles Optimum)
   - Problem:
     - ▷ geeignete Biomarker?
     - ▷ hoher Kalibrationsaufwand
     - ▷ zufälliges Rauschen?
     - ▷ individuelle Parameter?

5.4.9. tVNS - Biomarker

- Neuroimaging - Biomarker?
  - stärkere Konnektivität in Vagus - Projektionsnetzwerken identifiziert Responder
  - sehr aufwendig & langwierig (Kalibrationsaufwand)
- Multimodale Biomarker?
  - nicht repliziert worden
- Pupillengröße?
  - einfach messbar
  - tVNS KEIN Effekt auf tonische & phasische Pupillengröße
- EEG - Biomarker (Himoszillation, VSEP)?
  - schnelle Auskunft
- EKG - Biomarker (HRV)?

5.5. tVNS & Plastizität

- tierische Beispiele bei denen tVNS geklappt hat
- **motorische Rehabilitation**: (Ratten)
  - nach 2 Wochen VNS → hilft bei Rehabilitation motorischer Fähigkeiten
- **Paired - associative stimulation**:
  - Motorkortex - Reorganisation (motorische Aufgabe mit VNS gepaart => Vergrößerung motorisches Kortexareal)
    Zeitliche Kontingenz & Nähe wichtig
- **Closed - loop - Stimulation**:
  - VNS gepaart mit erfolgreicher Aufgabenausführung (besten 20% wurden belohnt)
  - signifikante Verbesserung
- **auditorische Plastizität**:
  - Stimuli gepaart mit VNS
  - auditorische Kortex reagierte stärker auf Stimuli
  - funktioniert am besten bei mittlerer Stromstärke

  - **Anwendung bei Tinnitus** (targeted Plasticity)
    - "notched-sound" Methode
      - ↳ Töne gepaart
      - ↳ Tinnitus Frequenz ausgelassen
    - Ziel: auditorischer Kortex reetent Tinnitus Frequenz
    - Symptomschwere verbessert sich (Tinnitus Lautstärke)
    - Elektrophysiologische Reaktion auf Tinnitus - Frequenz verringert

  - **gemeinsames Prinzip**: Plastizität (Lerneffekt) anregen!! → mittels Paarung
  - klinische Anwendung: bei menschlichen Schlaganfallpatienten
    - ≤90 Tage lang anhaltende Wirkung durch VNS

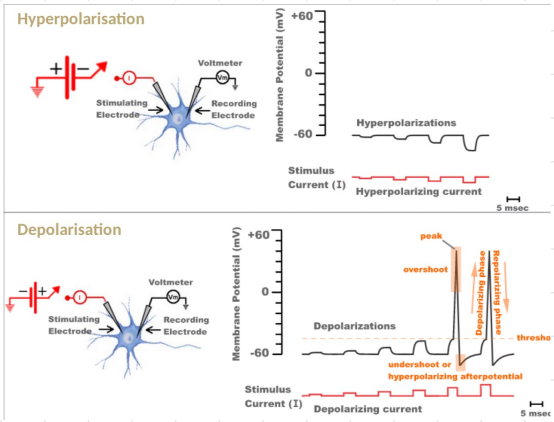
Vorlesung 6 – transkranielle elektrische Stimulation (tES)

6.1. Definition

- nicht-invasive Elektrostimulation des Gehirns
- Stromapplikation durch auf der Kopfhaut angebrachter Elektroden
- Leistungssteigerung
- Pathophysiologie eingreifen
- Plastizität anregen

6.2. tES Wirkmechanismen

- Neuronenreaktion auf tES:
  - Depolarisation → besser erregbarer Zustand
  - Hyperpolarisation → weniger erregbarer Zustand
  (↳ Spannungsgesteuerte Ionenkanäle)
- Stimmungsparameter: ⇒ siehe 6.4! (Einflussfaktoren)
  - Stromstärke
  - Stromrichtung
  - Stimulationsdauer
  - Wellenform
  - Montage
  - Elektroden
- wichtigster Neurotransmitter: GABA



6.2.1. mechanistische Ebene

- neurochemische Modulation
  - Aktivierung/Inhibition Synapsen & Neurotransmitter
  - molekulare, zelluläre & biochemische Effekte
- neuroelektrische Modulation
  - De-/Hyperpolarisation durch Modifikation Ionenkanalpermeabilität
- Modulation von Oszillationen
  - Erhöhung theta-Oszillationen (6-10 Hz Wellen) im motorischen Kortex
  - Erhöhung Synchronizität zwischen verschiedenen Hirnregionen

6.2.2. räumliche Ebene

- lokale/regionale Effekte
  - lokale Reduktion GABA-Konzentration im linken motorischen Kortex
- lokale Netzwerke
  - erhöhte interhemisphärische Kommunikation im occipitalen Kortex
- Ganzes Gehirn
  - globale Erhöhung von BDNF (brain derived neurotrophic factor)
    ↳ Index für erhöhte neuronale Plastizität

6.3. tES Applikation

6.3.1. Terminologie

- Anode: Strom fließt in Körper (+)
- Kathode: Strom fließt aus Körper (−)
- Aktive Elektrode / Stimulationselektrode → Anode
- Return Elektrode / Referenzelektrode (verteilt & inert) → Kathode

6.3.3. High-Definition / multichannel tES

- Schwammelektroden





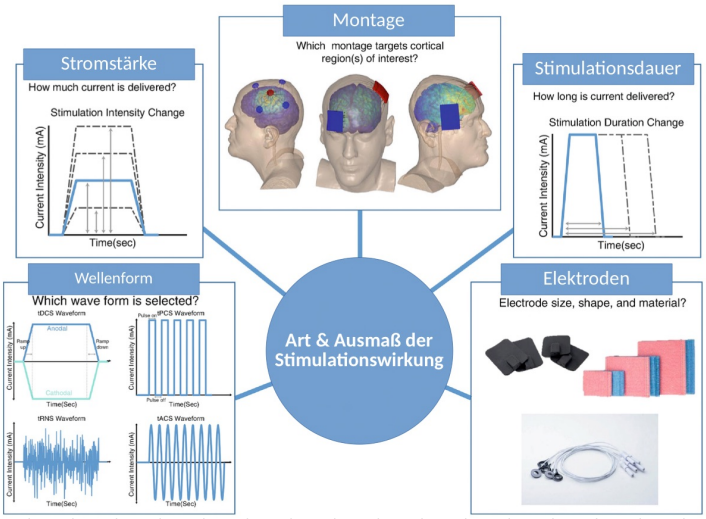
6.3.2. Standard tES: Elektroden

- Große Metall-/Gummi-Elektroden mit Schwammtaschen & Elektroflüssigkeit
- Große Gummi-Elektroden mit Elektrolytgel



6.4. tES Einflussfaktoren

- Individuelle Physiologie & Anatomie
- Stimulationsparameter:
  - Stromstärke
  - Stimulationsdauer
  - Wellenform
  - Montage
  - Elektroden
  - Stromrichtung

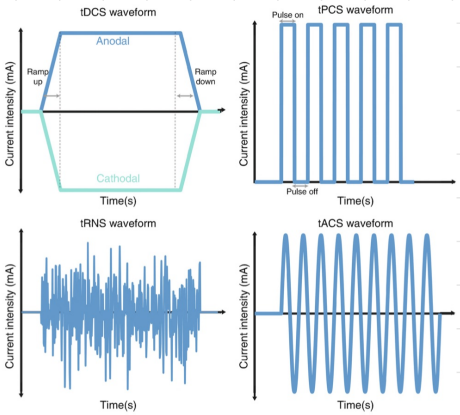


6.4.1. Parameter – Montage

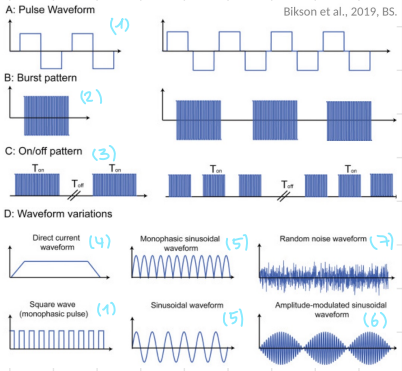
- bestimmt Verteilung des elektr. Feldes
- bestimmt Hirnregion die beeinflusst wird
- Wahl der Montage:
  - mittels Simulation
  - individuelles MRT nötig für Physiologie & Anatomie

6.4.2. Parameter - Wellenform

- bestimmt Auswirkung auf neuronale Aktivität in Zielregion
- Wellenformen:
  - tDCS → transcranial direct current stimulation (Gleichstrom)
  - tPCS → transcranial pulsed current stimulation (Pulsstimulation)
  - tRNS → transcranial random noise stimulation (Rauschstimulation)
  - tACS → transcranial alternating current stimulation (Wechselstrom)

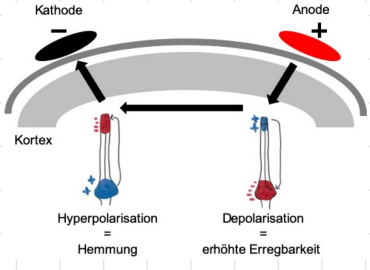


- Vielzahl an möglichen Wellenformen:
  - Pulswellen (mono-/biphasisch) (1)
  - Burst-Pattern (2)
  - on/off Pattern (3)
  - Gleichstrom (anodal/kathodal) (4)
  - Sinusoidal/Wechselstrom (mono-/biphasisch) (5)
  - Amplituden-moduliert (6)
  - Rauschstimulation (7)



6.4.2.1. tDCS: Gleichstrom

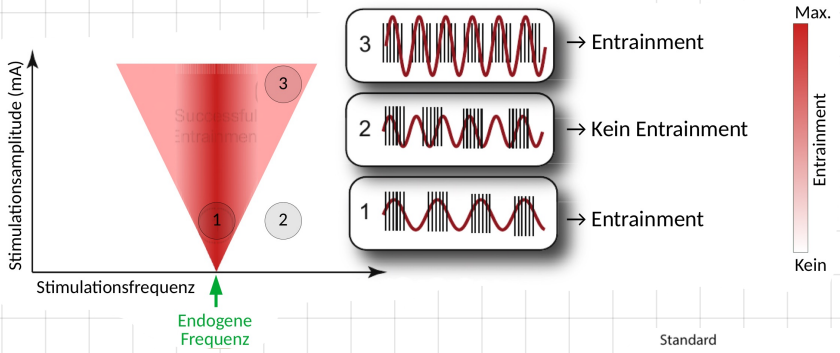
- älteste Stimulationsform
- abhängig von Polarität
- Gleichstromstimulation (konstanter Strom über angebrachte Elektroden)
- keine Aktionspotenziale
- Depolarisation: erhöhte Erregbarkeit ! (Anode)
- Hyperpolarisation: Hemmung ! (Kathode)



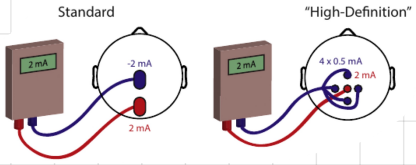
- tDCS Wirkmechanismen:
  - Reduktion GABA Konzentration (inhibitorischer Neurotransmitter) } WICHTIG!!
  - Erhöhung Glutamat Konzentration (exzitatorischer Neurotransmitter) }
  - Erhöhung BDNF (Brain derived neurotrophic factor) Konzentration

6.4.2.2. tACS: Wechselstrom

- sinusförmige Wechselstrom Stimulation (Wechselstrom zwischen den Elektroden)
- Entrainment: Synchronisation neuronaler Aktivität mittels applizierten WS
  - Verstärkung durch WS-Frequenz
  - Stimulationsstärke
  - endogene Frequenz (Resonanz)
  - Phasen-Kohärenz
- tACS Wirkmechanismus:
  - Arnold-Zunge: maximales Entrainment
    => je besser endogene Frequenz getroffen, desto weniger Stimulation nötig
    ↳ nötig dafür: - richtige Frequenz
    - Stimulationsstärke (Stimulationsamplitude)

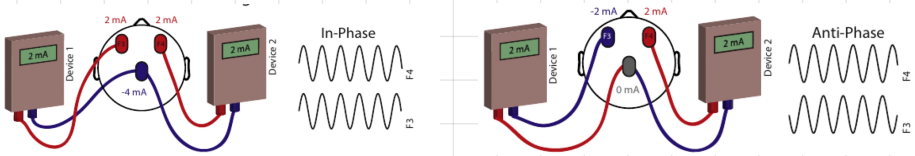


- Montage:
  ↳ single device
  ↳ Ein-kanal oder Zwei- / Multi-Kanal



=> beides Zwei/Multi Kanal

- Phase:
  ↳ Dual device
  ↳ In-Phase oder Anti-Phase



- Synchronizität
  - zentral für neuronale Kommunikation & neuronalen Code
  - Arten:
    ↳ zeitliche Kodierung => „Neurons that fire together, wire together" aka Plastizität & Lernen (Hebb'sche Regel)
    ↳ Frequenzkodierung => unterschiedliche Netzwerke kommunizieren in unterschiedlichen Frequenzen (demnach auch unterschiedliche Infos)
    ↳ Phasenkodierung => Phase gemeinsamer Oszillation bestimmt repräsentierte Info
    ↳ Koalitionen => selbes Neuron kann in unterschiedliche Netzwerke integriert werden (abhängig von Frequenz und Phase)

6.4.2.3. tRNS: Random noise

- weißes Rauschen ins Gehirn einspielen zur Stimulation
- neueste Entwicklung => wenig bekannt
- hypothetische Wirkmechanismen
  - Einfluss Ionen (Na^+ Einfluss in Zelle) was zu kortikalen Aktivierung führt?
  - Depolarisierung durch wiederholte schwache Stimulation => stochastische Resonanz
- Frequenzband: Breitband (0,1 - 640 Hz) hat stärkste Wirkung, Tief-frequent (0,1 - 100 Hz) vs. Hoch-frequent (100 - 640 Hz)
- Stromstärke: schwach (0,04 mA) wirkt inhibierend, stark (1 mA) wirkt aktivierend

6.5. tES Vor & Nachteile

Vorteile:

- nicht-invasiv
- sicher
- kostengünstig
- kaum Nebenwirkungen
  - ↳ leichte: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hautbeschwerden
  - ↳ mittel: Hautverbrennungen (selten!, vorallem tDCS)
- einfache Anwendung

Nachteile:

- viele Non-responder
- geringe Replizierbarkeit
- individuelle Unterschiede
- unklare Wirkmechanismen (vor allem tRNS)
- unkontrollierbare indirekte Wirkmechanismen
  - ↳ Nervenstimulation, Retina, sens. & vask. Effekte
- ethische Bedenken (Brain-Hacking mit DIY-tES)

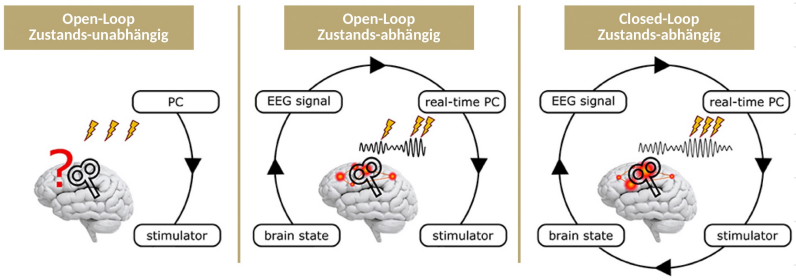
6.6. Ausblick/Zukunft tES

6.6.1. individualisierte Therapie

- maßgeschneidertes tES
- Bestimmung individueller Parameter:
  - Wissen über Störungsursache
  - Wissen über Wirkungsweise einzelner Stimulationsformen
  - Wissen über Individuum

6.6.2. zustandsabhängige Stimulation

- open-loop zustandsunabhängig
  - geht direkt von PC an Stimulator ohne jeglicher Abhängigkeit
- open-loop zustandsabhängig
  - geht vom brain state mittels EEG Signal über zum signal-abhängigen Stimulator
- closed-loop zustandsabhängig
  - nach dem signal-abhängigen Stimulator geht das Signal wieder über zum brain state



Vorlesung 7 – klinische Anwendungen

7.1. Nicht-invasive Neuromodulation

7.1.1. Nicht-invasive Stimulationstechniken

- tES → transkranielle Elektrostimulation
  - tDCS → transkranielle Gleichstromstimulation
  - tACS → transkranielle Wechselstromstimulation
  - (tRNS → transkranielle Rauschstimulation)
- pNS / pES → periphere Neurostimulation / Elektrostimulation
  - VNS → Vagus Nerv Stimulation ⇒ gegen Depression, Epilepsie und neu Schlaganfälle
  - NMES → neuromuskuläre Elektrostimulation
  - TENS → transkutane elektrische Neurostimulation
- TMS → transkranielle Magnetstimulation ⇒ gegen Depression

- Red-Outs: Outcome Kriterien, welche nach Behandlung eingetreten sind
- tES:
  - keine guten Studien bisher
  - nur kleine Studien
- TMS Zulassung:
  - von FDA (USA) und CE (Europa) zugelassen
    Krankenkasse nur in USA übernommen
  - "sollte" Krankenkassen Empfehlung in Europa
  - neu: Stanford Protokoll
- RCT: randomized, controlled tests
  - Randomisierte, kontrollierte Studie
  - VERUM (richtige Behandlung) vs. SHEM (Scheinbehandlung)
  - SHEM kann Plazebo oder anderes Medikament sein
  - Arten an RCT:
    - ↳ Single blinded → nur Patient hat keine Info
    - ↳ Double blinded → Patient und Arzt haben keine Info
    - ↳ Triple blinded → Patient, Arzt & Auszuwertende haben keine Info
    - ↳ Quadruple blinded → Ebenfalls die Angehörigen und weitere haben keine Info
  - evidence-based-medicine mittels RCT
  - Plazebo ⇒ Scheinheilung / Besserung
  - Nozebo ⇒ Scheinschmerz / negatives Plazebo
  - Lezebo ⇒ nicht erfüllte Erwartungshaltung / frustrierte Patienten (bsp. versprochene Untersuchung nicht gegeben)

7.1.2. Krankheitsbilder

- Neurologisch:
  - Schlaganfall ⇒ VNS?,
  - Parkinson ⇒ TMS / rTMS (Motor Kortex aktiviert: hochfrequent (HF)), tDCS (Anodal auf Motor Kortex)
  - Epilepsie ⇒ VNS
- Psychologisch:
  - Tinnitus ⇒ tVNS?,
  - ADHS ⇒ ?
  - Autismus ⇒ ?
    Depression ⇒ VNS, TMS/rTMS (DLPFC aktiviert: HF)

- Parkinson
  - wirksame Ansätze:
    - ↳ exzitatorische/aktivierende rTMS Motor Kortex
    - ↳ inhibitorische/hemmende rTMS SMA
    - ↳ anodale tDCS befallener Motor Kortex
  - tDCS verringert "Freezing of Gait" (Level C)
- Schlaganfall
  - 180000 - 200000 pro Jahr
  - ischämischer Schlaganfall:
    - ↳ häufiger (80%)
    - ↳ Blockade der Blutbahn im Gehirn

    hämorrhagischer Schlaganfall:
    - ↳ seltener (20%)
    - ↳ Einblutung ins Gehirn
  - Ursachen:
    - ↳ Embolie
    - ↳ Thrombus
    - ↳ Aneurysma
  - Folgen:
    - ↳ Sprachstörung
    - ↳ Sehstörung
    - ↳ motorische Einschränkungen
    - ↳ Gedächtnisstörung
    - ↳ Persönlichkeitsveränderung
    - ↳ Aufmerksamkeitsstörung
  - wirksame Ansätze:
    - ↳ Aktivierung (hochfrequent TMS) der betroffenen Hemisphäre
    - ↳ Hemmung (tieffrequent TMS) der gesunden Hemisphäre
    - ↳ nicht-kreuzende Bahnen: aktivieren (HF) der gesunden Hemisphäre
- Depression
  - Stimulation DLPFC mit rTMS (dorsolateraler präfrontaler Kortex)
    - ↳ seit 2008 zugelassen bei nichtansprechen einer medikamentösen Behandlung
    - ↳ 4-6 Wochen täglich
    - ↳ 1 Jahr lang erhöhte Lebensqualität (danach Relaps)
  - Stimulation DLPFC mit tDCS
    - ↳ anodale tDCS
    - ↳ Verbesserung exekutiver Funktionen
  - offene Fragen momentan?
    - ↳ beide Hemisphären gleichzeitig stimulieren?
    - ↳ Nur eine Hemisphäre stimulieren?
    - ↳ Nacheinander stimulieren?

7.1.3. Perspektiven

- hirnzustandsabhängige Stimulation
- phasenabhängige Stimulation