

**Institut für Elektronik**

**Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik**

Prof. Dr. rer. nat. habil. Bernhard Wolf

***Optimierung des Strom-Zeitverlaufs für die  
Depolarisation von Nervenzellen***

**Hannes Zantow**

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

**Doktor-Ingenieurs**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hans-Georg Herzog

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Bernhard Wolf
2. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Doris Schmitt-Landsiedel
3. Univ.-Prof. Dr. med. Hartwig Siebner, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
(schriftliche Beurteilung)

Die Dissertation wurde am 21.11.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik am 18.04.2007 angenommen.



## *Danksagung*

Hiermit danke ich allen, die am Zustandekommen dieser Dissertation beteiligt waren. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. B. Wolf und bei meinem Gruppenleiter Dr. Th. Weyh für die stets hervorragende Betreuung und die wertvollen fachlichen Anregungen bedanken, sowie bei allen anderen Mitarbeitern des Heinz Nixdorf-Lehrstuhls für Medizinische Elektronik für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die Bereitstellung der großzügigen technischen Ausstattung. Ein besonderer Dank gebührt dabei Frau Dipl.-Ing. K. Wendicke für ihre Unterstützung durch die Berechnung und Bereitstellung von diversen einsatzspezifischen Behandlungsspulen.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. H. Siebner (Christian-Albrechts-Universität Kiel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) und seinen Mitarbeitern für die exzellente Zusammenarbeit im Rahmen des Forschungsprojekts AZ I/79 932 (The application of multifocal transcranial magnetic stimulation to the analysis of degenerate functional representations in the human motor and semantic system) der Volkswagenstiftung (Hannover), Herrn Prof. Dr. G. Gross (Center for Network Neuroscience, University of North Texas) für die Bereitstellung von Zellechips und dem erforderlichen Fachpersonal, sowie Herrn Dr. K. Matiassek (Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München) und seinen Mitarbeitern für die Planung und Durchführung der Tierexperimente.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau Ayako ganz herzlich danken, die mir - auch bei der Durchführung meiner Arbeiten - stets geduldig zur Seite stand.

Ohne die fachliche und personelle Unterstützung dieser Personen wäre die Arbeit in ihrer nun vorliegenden Form nicht möglich gewesen.

Gefördert wurde diese Arbeit durch die Heinz Nixdorf-Stiftung (Essen), das FLÜGGE-Programm des Bayerischen Staatsministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst sowie durch die Volkswagen-Stiftung (Hannover).



Teile der vorliegenden Dissertation wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

## 2002

**Zantow H.**, Wendicke K., Weyh T., Damwerth R.: Non-invasive magnetic neurostimulation: The impact of pulse power and target modelling on precision. 2nd European Medical and Biological Engineering Conference, Vienna, December 04-08 2002. IFMBE Proceedings Vol II: 1328-1329

## 2003

**Zantow H.**, Wendicke K., Weyh T., Wolf B.: Transkranielle Magnetstimulation: Zusammenhang zwischen Pulsstärke und räumlicher Feldverteilung. Beiträge zur gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaften für Biomedizinische Technik, 25.-27. September 2003, Salzburg. Band 48 (Tagungsband), U. Boenick und A. Bolz (Hg.) Fachverlag Schiele & Schön GmbH, Berlin 2003: 450-451

## 2005

Weyh T., Wendicke K., Mentschel C., **Zantow H.**, Siebner H.: Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight-shaped coils used for repetitive transcranial magnetic stimulation. Journal for Clinical Neurophysiology, Vol. 116, Issue 6, June 2005: 1477-1486

**Zantow H.**, Weyh T., Wendicke K.: Safety of Devices for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Proceedings of the 39th. Annual Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT), September 14 – 17, 2005 within VDE, 88-89, ISSN 0939 - 4990, Vol. 50



# Inhalt

1	Einleitung .....	7
2	Stand der Technik.....	9
2.1	Physiologie des menschlichen Nervensystems .....	9
2.1.1	Aufbau des menschlichen Nervensystems .....	9
2.1.2	Physiologie der Nervenzelle.....	9
2.1.3	Reizentstehung und -weiterleitung im Axon.....	11
2.2	Elektrische Nervenmodelle .....	16
2.2.1	Passives Kabelmodell.....	17
2.2.2	Aktives Kabelmodell (Hodgkin-Huxley-Modell) .....	20
2.3	Reizung von Nervenzellen durch externe Felder .....	23
2.3.1	Reizmechanismus.....	23
2.3.2	Reizort .....	24
2.4	Pulsquellen für die Anwendung am Menschen.....	26
2.4.1	Medizinische Anwendungsgebiete.....	27
2.4.1.1	Anwendungen zur Diagnose .....	28
2.4.1.2	Anwendungen zur Therapie .....	29
2.4.2	Magnetstimulation versus elektrische Stimulation .....	30
2.4.3	Systemübersicht eines Magnetstimulators .....	33
2.4.4	Pulsformen .....	35
2.4.4.1	Monophasischer Puls.....	36
2.4.4.2	Biphasische Vollwelle.....	39
2.4.4.3	Ausklingende Cosinuswelle .....	41
2.4.4.4	Biphasische Halbwelle .....	42
2.5	Magnetstimulation an der Technischen Universität München.....	45
3	Optimierung der Pulsquellen zur Erzeugung der Reizpulse .....	47
3.1	Geräteeffizienz .....	47
3.1.1	Bedeutung der Geräteeffizienz für die klinische Anwendung .....	47
3.1.2	Optimierung der Reizwirkung der Pulsquelle .....	48
3.1.2.1	Optimierung der Pulsform.....	50
3.1.2.2	Optimierung der Pulsdauer.....	51

3.2	Thermische Betrachtung des Systems.....	55
3.2.1	Spulenerwärmung .....	55
3.2.2	Erwärmung der Pulsquelle .....	59
3.3	Betrachtung der Leistungsschalter .....	62
3.3.1	Spannungs- und Strombelastung.....	63
3.3.2	Geschwindigkeit.....	64
3.3.3	Lebensdauer .....	67
3.3.4	Verluste .....	71
3.4	Präzision der applizierten Energie .....	76
3.4.1	Medizinischer Hintergrund .....	76
3.4.2	Technische Realisierung .....	78
4	Optimierung des Strom-Zeitverlaufs .....	83
4.1	Elektrische Simulation von Axonen .....	84
4.1.1	Modellierung der Nervenleitung.....	84
4.1.2	Modellierung der Erregung.....	89
4.1.3	Softwareumgebung .....	91
4.1.4	Simulationsergebnisse.....	96
4.1.4.1	Monophasische Pulsformen .....	98
4.1.4.2	Biphasische Pulsformen .....	100
4.1.4.3	Polyphasische Pulse .....	102
4.2	Experimentelle Untersuchungen.....	105
4.2.1	Zellversuche .....	105
4.2.1.1	Zellchips.....	105
4.2.1.2	Applikationsspulen für die Zellstimulation.....	108
4.2.1.3	Pulsquellen für Zellversuche.....	111
4.2.1.4	Versuchsaufbau.....	113
4.2.1.5	Ergebnisse der Zellversuche .....	115
4.2.2	Tierexperimente .....	116
4.2.2.1	Pulsquellen für Tierexperimente.....	117
4.2.2.2	Versuchsaufbau.....	120
4.2.2.3	Kathodischer und anodischer Reizstrom im Tierexperiment.....	121
4.2.2.4	Ergebnisse der Tierexperimente.....	123
4.3	Konsequenzen für die magnetische Neurostimulation.....	130

5	Spezielle Anwendungen der Magnetstimulation.....	133
5.1	In-vitro Zell-Stimulation .....	133
5.2	Magnetstimulation im Kernspin-Tomographen.....	133
5.2.1	Geeignete Pulsformen .....	136
5.2.2	Optimaler Strom-Zeitverlauf.....	137
5.3	Multifokus-Anwendung .....	138
5.3.1	Medizinischer Nutzen .....	138
5.3.2	Aufbau des Gesamtsystems.....	140
5.3.3	Gegenseitige Beeinflussung der Kanäle: Sicherheitsbetrachtung.....	141
5.3.3.1	Gefährdung der Geräte .....	142
5.3.3.2	Gefährdung von Personen .....	145
5.4	Mobile Anwendung der magnetischen Neurostimulation.....	150
5.4.1	Erhöhung der Mobilität durch Bewegungsunterstützung.....	150
5.4.2	Unabhängigkeit bei der Durchführung von Therapieeinheiten.....	152
6	Gerätesicherheit.....	157
6.1	Allgemeines zur Gerätesicherheit im Bereich der Humanapplikation.....	157
6.2	Besondere Gefährdungen bei der magnetischen Nervenreizung .....	159
6.3	Lösungskonzepte.....	161
7	Zusammenfassung und Diskussion .....	169
8	Literatur.....	173



# 1 Einleitung

Die Reizung von Nervenzellen durch elektromagnetische Pulsfelder ist ein zunehmend wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren in der Medizin. Mit „Reizung“ ist hierbei die erfolgreiche Depolarisation der Reizleitung der Nervenzelle (Axon) gemeint, also eine unmittelbare und direkt messbare Folge der elektromagnetischen Einwirkung. Nicht untersucht werden Langzeitfolgen von elektromagnetischer Strahlung oder die Wirkungen von statischen Feldern.

In der Medizin wird die hier beschriebene Methode der Nervenreizung unter dem Begriff *magnetische Neurostimulation* oder kurz *Magnetstimulation* seit dem Jahr 1985 für verschiedene diagnostische und therapeutische Aufgaben eingesetzt. Im Vergleich zur direkten elektrischen Nervenreizung ist dieses Verfahren technisch deutlich aufwändiger, bietet dem Anwender jedoch auch wesentliche Vorteile. So ist die Magnetstimulation ein nichtinvasives und praktisch nebenwirkungsfreies Verfahren, dessen Anwendung für den Patienten – im Gegensatz zur Elektrostimulation - nahezu schmerzfrei ist. Dies sind Gründe dafür, dass sich die Magnetstimulation bei einigen humanmedizinischen Anwendungen bereits zum Standardverfahren entwickelt hat, etwa bei der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. In anderen Anwendungen führt diese Methode bis dato ein Nischendasein, was nicht zuletzt an der Gerätetechnik selbst liegt, die beim Anwender noch manchen Wunsch offen lässt.

In der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, dass der Stand der Technik bei Geräten für die magnetische Nervenreizung noch erhebliches Verbesserungspotenzial bietet. Diese Verbesserungen können einen Beitrag dazu leisten, dieses relativ junge Verfahren noch leistungsfähiger zu machen, die Qualität der medizinischen Ergebnisse zu verbessern und völlig neue Anwendungsbereiche zu erschließen.

Besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf den zeitlichen Verlauf der reizauslösenden Felder und auf die Frage, welche Parameter im zeitlichen Feldverlauf die Nervenleitung zur Depolarisation bringen.

Um verschiedene mögliche Feldverläufe auf ihre Eignung hin zu überprüfen und um einen quantitativen Vergleich zu ermöglichen, wird zunächst eine computergestützte Simulationsumgebung geschaffen, mit der die Reizwirkung von beliebigen Strom-Zeitverläufen evaluiert werden kann. In weiteren Arbeitsschritten wird auf Zell- und Tierversuchsebene ein Vergleich mit den theoretischen Ergebnissen durchgeführt und so die Tauglichkeit dieses Optimierungsverfahrens überprüft.

Das Wissen über den Zusammenhang des Zeitverlaufs der elektromagnetischen Größen und einer erfolgreichen Depolarisation von Nervenzellen führt letztlich zu der Erkenntnis, welche Pulsformen sich besonders gut für die magnetische Nervenreizung eignen.

Dabei wird gezeigt, dass gerade die magnetische Neurostimulation in besonderem Maß von neuen, innovativen Feldverläufen zum Zweck der Nervenreizung profitieren kann.

In einem eigenen Kapitel werden – neben dem zeitlichen Feldverlauf – weitere Verbesserungen vorgestellt, die die Anwendung der magnetischen Neurostimulation noch vielseitiger, effizienter und sicherer machen können. Es werden konkrete technische Lösungen vorgestellt, die dieser noch jungen medizinischen Anwendung zu einer breiteren Akzeptanz auf Anwenderseite verhelfen könnten, indem gezielt die bisherigen Probleme angegangen werden, die dieser innovativen Methoden derzeit in manchen Bereichen noch den Weg in die breite Klinikanwendung verwehren. Bekannte Schwachpunkte der Magnetstimulation wie eine kurze Standzeit im repetitiven Betrieb oder die bisher niedrige Lebenserwartung von hoch beanspruchten Komponenten der Leistungselektronik werden dabei offensiv angegangen.

Die Lösungsansätze, die teilweise komplexe Entwicklungen in den Bereichen Steuer- und Leistungselektronik notwendig machen, sind dabei durchweg praxistauglich. Dies demonstriert das Gerät P-Stim 160, ein Magnetstimulator neuester Generation, der im Rahmen dieser Arbeit entwickelt, aufgebaut und für den medizinischen Einsatz zugelassen wurde, und in dem bereits viele der erörterten Verbesserungen implementiert sind.

Bei allen Weiterentwicklungen, die in dieser Arbeit präsentiert werden, kommt dem Thema Sicherheit eine besondere Bedeutung zu, denn der technische Fortschritt darf natürlich nicht mit einem erhöhten Risiko für Patienten und Bediener einhergehen. Und so zeigt der neue Forschungsstimulator P-Stim 160, dass der Spagat zwischen Sicherheit und Innovation durchaus möglich ist; das Gerät wurde im Rahmen des gesetzlich vorgegebenen Zulassungsverfahrens intensiv nach den strengen Richtlinien durch den TÜV geprüft und für den klinischen Einsatz am Menschen freigegeben. Der Anwender bekommt damit ein Werkzeug in die Hand, das sowohl in diagnostischen als auch in therapeutischen Anwendungen neue Möglichkeiten eröffnet.

Abschließend werden noch einige zukunftssträchtige Anwendungen erörtert, die erst in jüngster Zeit für die magnetische Neurostimulation entdeckt wurden. Hierzu zählen beispielsweise die in vitro Stimulation von verschiedenen Zelltypen zu Forschungszwecken oder auch der Ansatz, die Magnetstimulation zu einer mobilen Anwendung aufzuwerten.

## **2 Stand der Technik**

### **2.1 Physiologie des menschlichen Nervensystems**

Die Physiologie des menschlichen Nervensystems wird in zahllosen Werken beschrieben. In den folgenden Kapiteln sollen nur die grundsätzlichen Begriffe erklärt werden, die zum Verständnis der weiteren Arbeit nötig sind. Für weiterführende Erläuterungen sei hier beispielhaft auf [Kandel95], [Alberts94] und [Horn02] verwiesen.

#### **2.1.1 Aufbau des menschlichen Nervensystems**

Das menschliche Nervensystem wird unterteilt in das zentrale und das periphere Nervensystem. Das zentrale Nervensystem (auch ZNS) umfasst Gehirn und Rückenmark, während unter dem peripheren Nervensystem die Nervenknotten bzw. Ganglien und die peripheren Nervenbahnen verstanden werden, die im übrigen Körper verlaufen. Damit sind ZNS und das periphere Nervensystem zwar anatomisch voneinander getrennt, aber funktionell natürlich verbunden.

Die peripheren Nervenbahnen werden unterteilt in afferente oder sensorische Nerven und efferente oder ausführende Nerven.

Die Afferenzen leiten Signale von Sinneszellen in Richtung des zentralen Nervensystems. Sie können weiter unterteilt werden in viscerale Afferenzen, die Signale von inneren Organen ans ZNS senden, und in somatische Afferenzen, die die bewusst wahrnehmbaren Informationen der Sinnesorgane an das ZNS weitergeben.

Die Efferenzen wiederum leiten Informationen vom ZNS in den übrigen Körper, sie werden unterteilt in die motorischen Efferenzen, die zu den Muskeln führen und in die vegetativen Efferenzen, die Informationen an die inneren Organe und in den Rest des Körpers leiten.

Für die Applikation der magnetischen Neurostimulation kommen insbesondere die motorischen Efferenzen und das zentrale Nervensystem in Frage, die Anwendungen werden in Kapitel 2.4.1 genauer beschrieben.

#### **2.1.2 Physiologie der Nervenzelle**

Eine Nervenzelle besteht aus mehreren Komponenten, die sich gut nach ihrer Funktion trennen und beschreiben lassen. Der schematische Aufbau einer Nervenzelle ist in Abbildung 2-1 dargestellt:

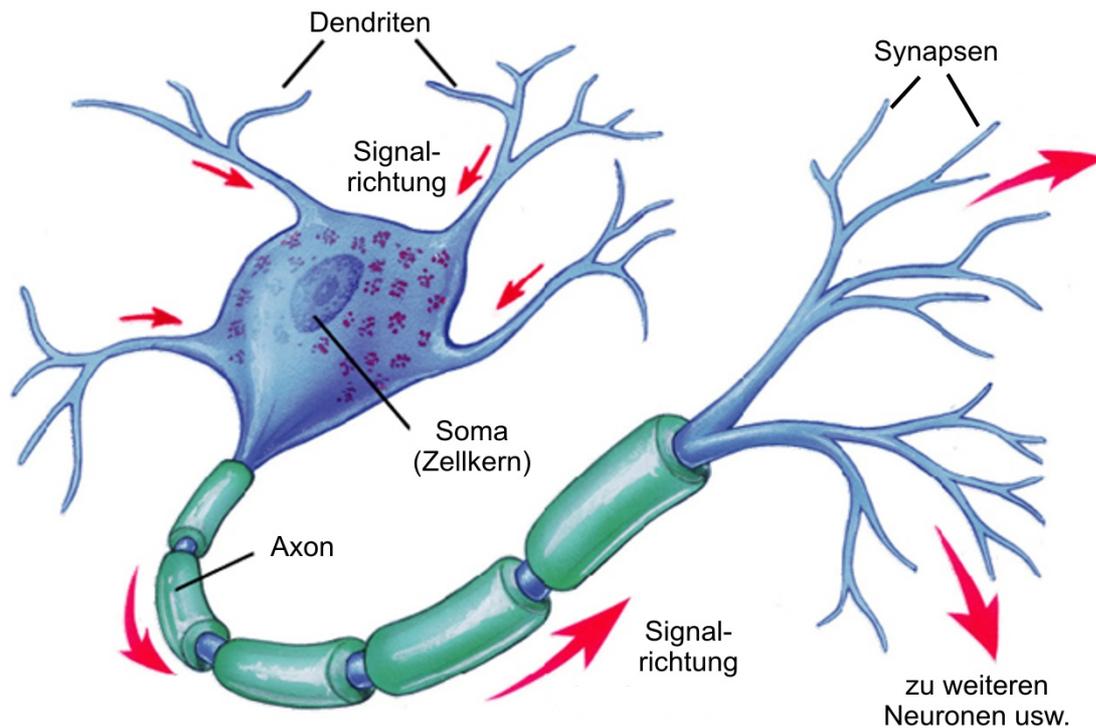


Abbildung 2-1: Schematischer Aufbau einer Nervenzelle (überarbeitet aus [www2]).

Über die *Dendriten* werden externe Reize empfangen, und zwar sowohl Reize von anderen Nervenzellen (elektrische Dendriten) als auch chemische Reize von verschiedenen Botenstoffen (chemische Dendriten). Die Länge der Dendriten beträgt üblicherweise wenige 100  $\mu\text{m}$ .

Der *Zellkörper* (auch: das *Soma*) bildet das „Zentrum“ der Nervenzelle, er enthält auch den Zellkern. Das Soma ist etwa 5 – 100  $\mu\text{m}$  groß, in ihm finden Zellstoffwechsel und Reizverarbeitung statt.

Alle von den Dendriten empfangenen Reize werden nun im Zellkörper registriert, gewichtet und aufsummiert. Unter bestimmten Umständen „entscheidet“ die Nervenzelle nun, aufgrund der Eingangszustände selbst ein aktives Signal abzusenden. Diese Entscheidung erfolgt nach dem *Alles-oder-Nichts-Prinzip*.

In diesem Fall wird nun im so genannten *Axonhügel* (dargestellt in Abbildung 2-3) ein Aktionspotenzial ausgelöst, das sich in Form eines elektrischen Impulses entlang dem *Axon* fortpflanzt. Menschliche Axone besitzen Durchmesser von etwa 0,2 - 20  $\mu\text{m}$  und können gut 1 m lang werden. Diese Reizleitungen existieren sowohl innerhalb des Gehirns als auch zwischen ZNS und der Peripherie. Speziell die Axonverbindungen in die Peripherie des Körpers verlaufen normalerweise gebündelt. Ein solches Axonbündel wird auch als Nervenbündel oder einfach als Nerv bezeichnet.

Einige Axone werden wie in Abbildung 2-1 von so genannten Schwannschen Zellen umhüllt (auch: „Mylinscheiden“). Man spricht dabei auch von myelinisierten Nerven. Im Gegensatz zu

den nicht myelinisierten Nerven sorgt die Myelinschicht für eine partielle Isolation des Axons gegenüber dem extrazellulären Raum, was die Reizweiterleitung extrem beschleunigt (näheres dazu im folgenden Kapitel). Die Einschnürungen zwischen den Schwannschen Zellen, an denen die Axonleitung freiliegt, werden als Ranviersche Schnürringe bezeichnet.

Am Ende des Axons befinden sich die *Synapsen*, über deren Kontaktstellen der Reiz an andere Nervenzellen, an Muskelfasern oder auch an Drüsenzellen weitergegeben wird. Die Reizweitergabe kann elektrisch oder mittels chemischer Botenstoffe erfolgen.

### 2.1.3 Reizentstehung und -weiterleitung im Axon

Die Übermittlung von Reizen im Axon geschieht über das Membranpotenzial, also über das elektrische Potenzial zwischen dem Innenraum des Axons und dem extrazellulären Raum. Die Membran, die äußere Hülle des Axons, ist eine semipermeable Schicht, in der verschiedene Arten von selektiven Ionenkanälen für einen Transport von Ladungsträgern in beide Richtungen sorgen. Viele dieser Ionenkanäle sind im Fall der Nervenzelle spannungsgesteuert, d.h. sie ändern ihren Zustand (normalerweise entweder offen oder geschlossen) in Abhängigkeit vom Membranpotenzial.

Im Ruhezustand (nicht erregte Axonleitung) existieren im intrazellulären Raum überwiegend Kaliumionen ( $K^+$ ) und organische Anionen ( $A^-$ ), und im extrazellulären Raum überwiegen Natriumionen ( $Na^+$ ), Chloridionen ( $Cl^-$ ) und Calciumionen ( $Ca^{2+}$ ). Abbildung 2-2 verdeutlicht diesen Zustand:

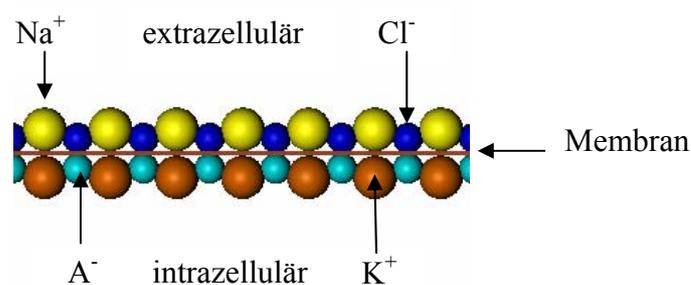


Abbildung 2-2: Verteilung der Ionen an der Zellmembran [Karg04].

Aufgrund der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen ergibt sich im Ruhezustand ein Potenzial von etwa  $-70$  mV, das so genannte Ruhepotenzial. Dieses wird von Ionenpumpen ( $Na^+K^+$ -ATPase) unter Verbrauch von ATP erzeugt und aufrechterhalten.

Ionenart	Cytoplasma [mM]	extrazelluläre Flüssigkeit [mM]	Gleichgewichtspotenzial* [mV]
K <sup>+</sup>	400	20	-75
Na <sup>+</sup>	50	440	+55
Cl <sup>-</sup>	52	560	-60
A- (organ. Anionen)	385	-	-

\* Das Membranpotenzial, bei dem kein Nettofluss dieser Ionenart durch die Membran erfolgt.

Tabelle 2-1: Konzentration der wichtigsten Ionen im intra- und extrazellulären Raum (nach [Kandel95]).

Wenn nun die Zellmembran an einer Stelle über einen bestimmten Schwellwert (etwa  $-55\text{ mV}$ ) hinweg depolarisiert wird, so öffnen sich schlagartig  $\text{Na}^+$ -Kanäle in der Zellmembran, und Natriumionen strömen ins Innere des Axons. Dies führt zu einer weiteren Anhebung des Membranpotenzials, was weitere  $\text{Na}^+$ -Kanäle öffnet, es kommt zu einer Depolarisation. Diese Depolarisation (auch als Aktionspotenzial oder AP bezeichnet) stellt die physiologische „Reizung“ oder „Reaktion“ der Nervenleitung dar, dabei wird eine Membranspannung von etwa  $+30\text{ mV}$  erreicht.

Eine solche Auslösung eines Aktionspotenzials kann verschiedene Ursachen haben, wie die folgende Abbildung zeigt:

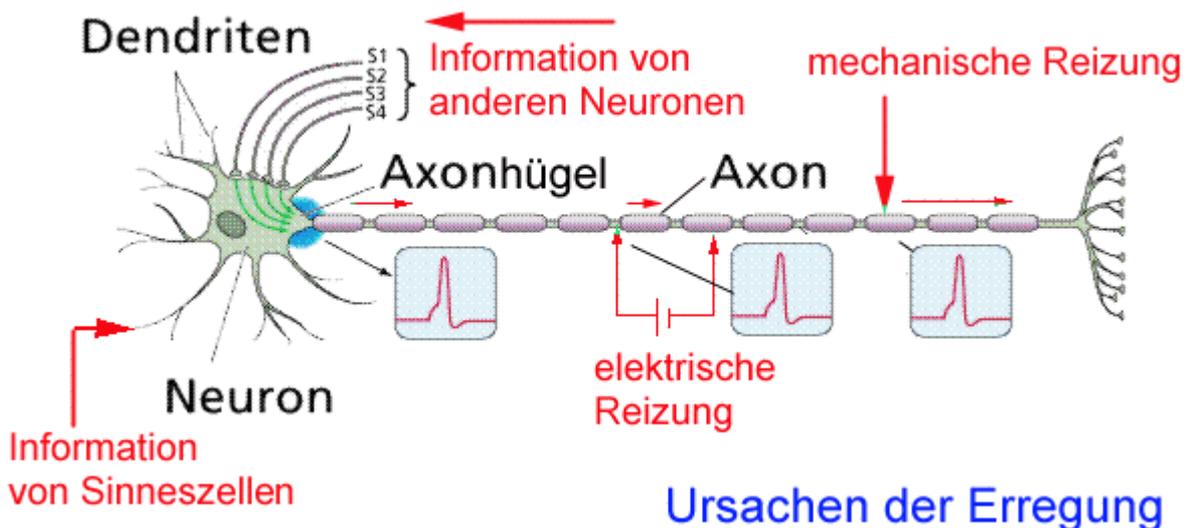


Abbildung 2-3: Auslösung eines Aktionspotenzials (AP) [www1].

Der Potenzialunterschied innerhalb des Axons (die umliegenden Bereiche des Axons besitzen noch immer ein Membranpotenzial von  $-70\text{ mV}$  gegenüber dem extrazellulären Raum) ruft einen Ladungsausgleich im Axon hervor. Sobald nun weitere Bereiche der Membran über ihre Ansprechschwelle hinweg depolarisiert werden, öffnen sich auch hier die Natriumkanäle; der Reiz pflanzt sich so lawinenartig entlang der Axonleitung fort.

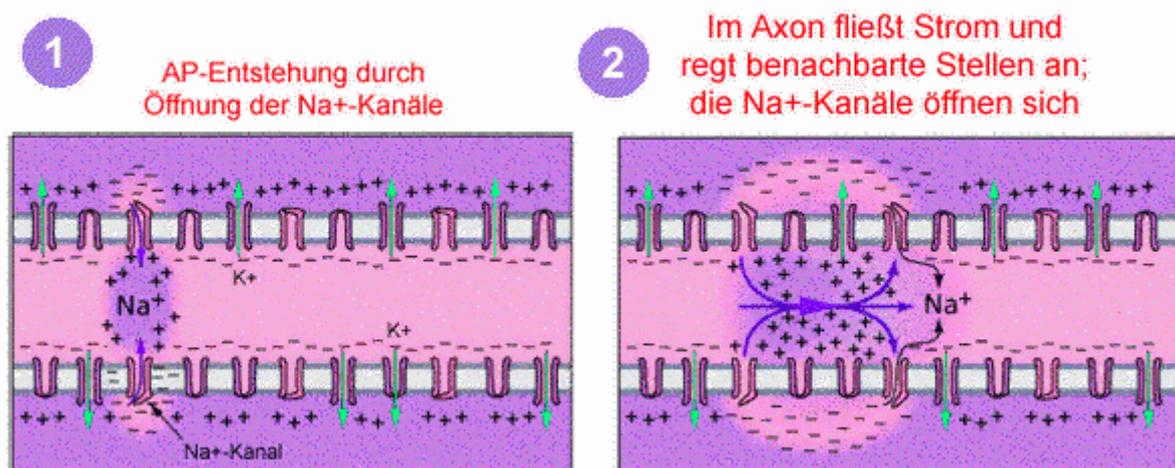


Abbildung 2-4: Weiterleitung eines Aktionspotenzials (AP) entlang des Axons [www1].

Geht die Depolarisation vom Axonhügel aus (physiologischer Vorgang), so pflanzt sie sich in eben beschriebener Form entlang des Axons bis in die Synapsen fort. Wurde jedoch der Reiz an anderer Stelle in die Axonleitung eingebracht (nicht physiologisch, z.B. durch elektrische oder mechanische Reizung, vgl. Abbildung 2-3), so ist es bemerkenswert, dass das Aktionspotenzial sich nun vom Reizort aus in beiden Richtungen ausbreitet, das Axon ist also prinzipiell in der Lage, Reize bidirektional weiterzuleiten. Bewegt sich der Reiz in Richtung des Axonhügels, so spricht man von einem antidromen Reiz; dieser spielt eine wichtige Rolle in der rehabilitativen Anwendung der Magnetstimulation, die in Kapitel 2.4.1 noch beschrieben wird.

Die Natriumkanäle bleiben nach der Reizauslösung für etwa  $1 - 2\text{ ms}$  geöffnet und schließen danach selbständig wieder. Währenddessen beginnt an der Zellmembran die Öffnung von Kaliumkanälen, die durch Ausleiten von  $\text{K}^+$ -Ionen aus der Zelle der Depolarisation entgegenwirken. Wenn sich die Natriumkanäle nach den genannten  $1 - 2\text{ ms}$  wieder schließen, sinkt die Membranspannung schnell ab.

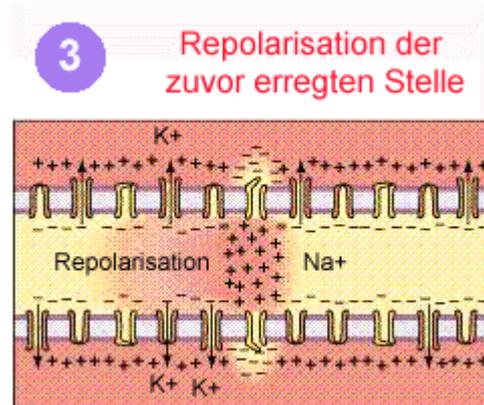


Abbildung 2-5: Repolarisation durch Öffnung der Kaliumkanäle in der Zellmembran [www1].

Da die Kaliumkanäle insgesamt träger reagieren als die Natriumkanäle, also später öffnen und später schließen, kommt es bei der Rückkehr zum Ruhezustand zunächst zu einer so genannten Hyperpolarisation, also zu einem Überschwingen des Membranpotenzials in negativer Richtung. Der Verlauf des Aktionspotenzials lässt sich also aus dem Verhalten der gesteuerten Natrium- und Kaliumkanäle rekonstruieren, was in der folgenden Abbildung noch verdeutlicht wird:

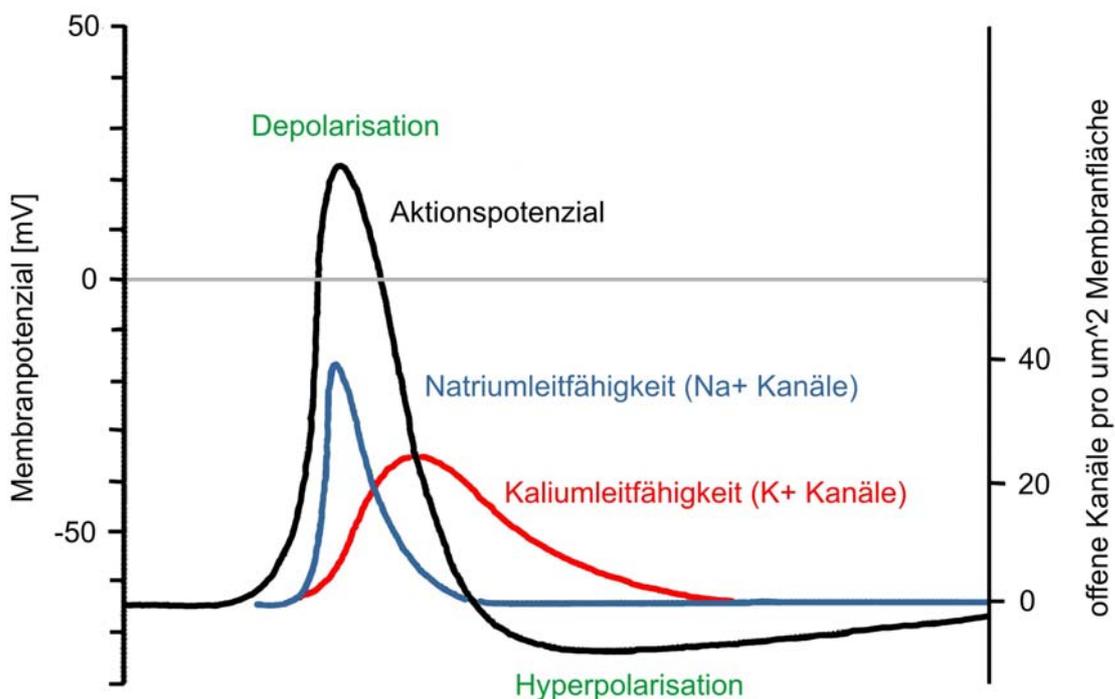


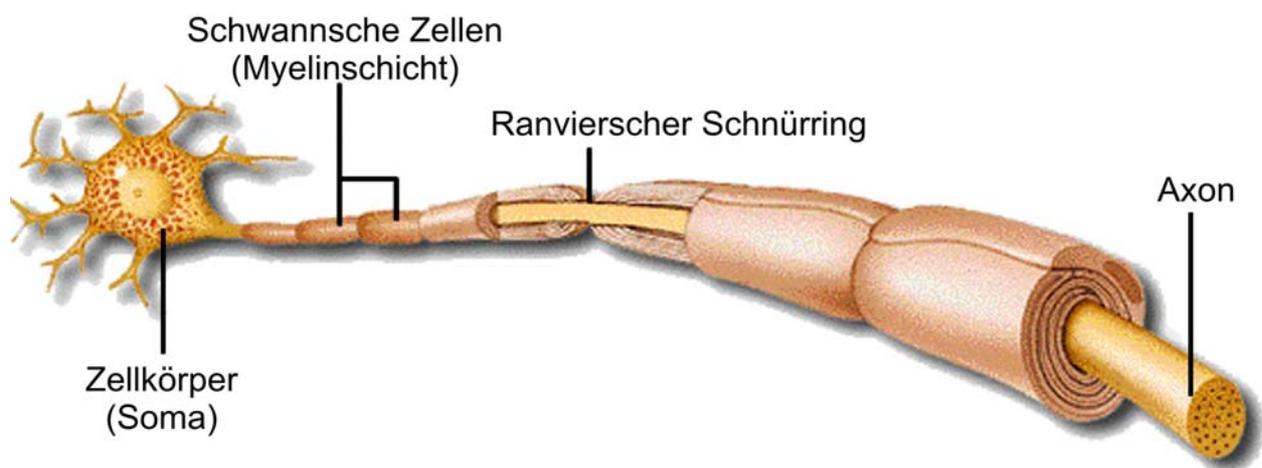
Abbildung 2-6: Auslösung eines Aktionspotenzials: Membranspannung über die Zeit (überarbeitet aus [Kandel95]).

Die Natriumkanäle bleiben nach einem Aktionspotenzial im Übrigen für 1 – 2 ms geschlossen, in dieser Zeit kann kein weiteres Aktionspotenzial ausgelöst werden (sog. *Refraktärzeit*). Damit

wird z.B. eine Reflexion des Reizes am Ende der Nervenleitung verhindert. Nach ca. 4 ms wird in der Nervenleitung wieder der Ruhezustand erreicht.

Die Weiterleitung des Aktionspotenzials entlang der Membranoberfläche mit oben beschriebenen Mechanismus (auch als *kontinuierliche Erregungsleitung* bezeichnet) ist relativ zeitintensiv, so genannte marklose Nerven (beim Menschen z.B. die sensorischen Nervenleitungen) erreichen eine Leitgeschwindigkeit von etwa 1-3 m/s<sup>1</sup>. Wesentlich schneller leiten markhaltige Nerven (auch: „myelinisierte Nerven“) das Signal.

Beim myelinisierten Nerv ist das Axon von so genannten *Schwannschen Zellen* umhüllt (auch Markscheiden genannt):



**Abbildung 2-7: Axonleitung mit Schwannschen Zellen.**

Diese Myelinschicht sorgt für eine partielle Isolation des Axons. Die mittlere Kapazität des Cytoplasma gegenüber dem extrazellulären Raum wird dadurch gesenkt, der elektrische Widerstand erhöht.

Die Einschnürungen zwischen den einzelnen Schwannschen Zellen, an denen die Axonleitung freiliegt, werden als Ranviersche Schnürringe bezeichnet.

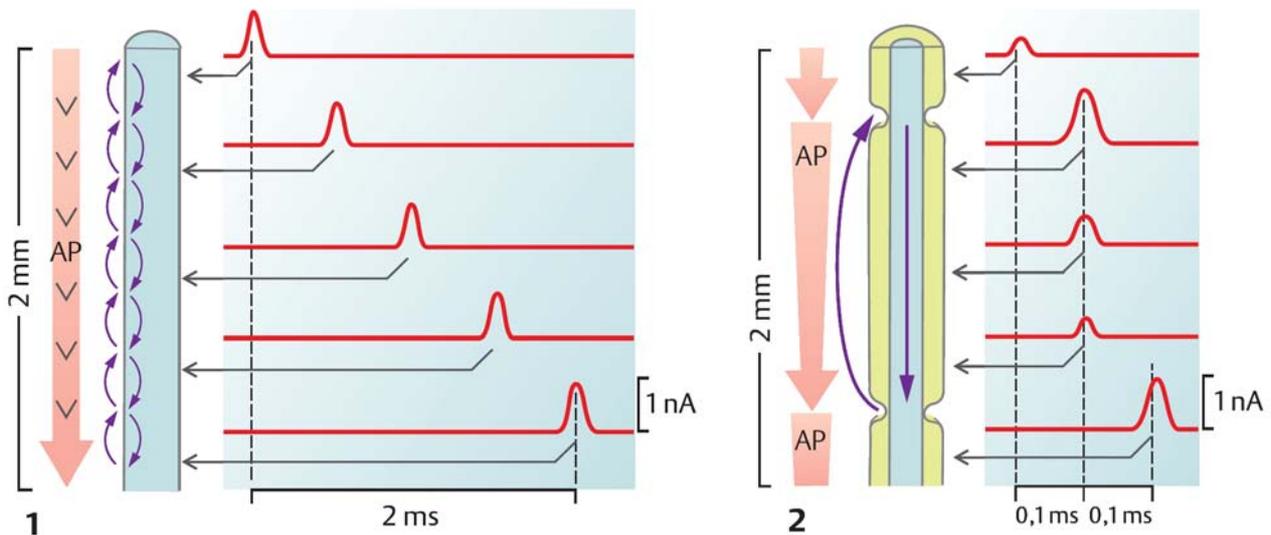
Die Myelinschicht übernimmt stützende Funktion, sie gibt bei beschädigten Nervenleitungen die Wachstumsrichtung vor und sie verhilft dem Nerv zu einer extrem gesteigerten Reizleitungs-geschwindigkeit.

Durch die elektrisch isolierende Beschichtung wird nur an den myelinfreien Schnürringen, die eng mit Ionenkanälen bestückt sind, ein Aktionspotenzial ausgelöst. Diese Ringe treten entlang des Axons etwa alle 1 – 2 mm auf, dazwischen wird der Reiz rein kapazitiv weitergeleitet und

---

<sup>1</sup> Die Leitgeschwindigkeit ist auch abhängig vom Durchmesser des Axons, darauf soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden. Die angegebenen Geschwindigkeiten entsprechen typischen Werten beim Menschen.

erst am nächsten Schnürring wieder „verstärkt“ (so genannte *saltatorische Erregungsleitung*). Da die Kapazität gegenüber dem extrazellulären Raum durch die Schwannschen Zellen deutlich reduziert ist, legt der elektrische Reiz diese Strecke äußerst schnell zurück. Abbildung 2-8 verdeutlicht den zeitlichen Verlauf der Reizweiterleitung entlang von marklosen und markhaltigen (myelinisierten) Nervenfasern:



**Abbildung 2-8:** Verlauf der Reizweiterleitung in marklosen (1) und markhaltigen (2) Nervenfasern [Silbernagl03].

Auf diese Weise können myelinisierte Nervenfasern je nach Durchmesser eine Leitgeschwindigkeit von etwa 80 - 120 m/s erreichen.

Beim Menschen sind die Axone, die von den Schmerzsinnesorganen der Haut die Information zum Gehirn leiten (die sog. Hautafferenzen) marklos; alle anderen, also z. B. die Nervenleitungen, die die Tastsinnesorgane der Haut mit dem ZNS verbinden (Mechanoafferenzen) oder Muskelspindelafferenzen und -afferenzen, sind markhaltig.

## 2.2 Elektrische Nervenmodelle

Eine gängige Methode, um Zellen theoretisch zu beschreiben und ihre Funktionsweise und Interaktion zu simulieren, ist ein so genanntes elektrophysiologisches Modell. In einem solchen Modell wird die interessierende Einheit, im vorliegenden Fall eine Nervenzelle, durch ein elektrisches Ersatzschaltbild und ein entsprechendes Formelwerk beschrieben.

Ein solches Modell, das aufgrund seines Aufbaus aus diskreten elektrischen Bauelementen komplett durch ein mathematisches Formelwerk beschrieben werden kann, wird in der Bioinformatik

dazu genutzt, um biologische Vorgänge an Zellen oder Zellverbänden *in silico*<sup>2</sup> zu simulieren. Damit können Erkenntnisse über diese Strukturen gewonnen werden, die mit aktuellen biologischen Verfahren oft nur unter hohem Aufwand erfassbar wären.

Es existieren zwei prinzipielle elektrophysiologische Modelle, die die Nervenleitung mittels eines elektrischen Ersatzschaltbildes beschreiben. Da sie im späteren Verlauf dieser Arbeit im Rahmen der Optimierung von Reizpulsen (Kapitel 4) noch von Bedeutung sein werden, sollen sie hier kurz vorgestellt werden.

### 2.2.1 Passives Kabelmodell

Dieses Modell wird benutzt, um passive Leitungsabschnitte der Nervenzelle zu modellieren, beispielsweise die Dendriten und die Axonabschnitte, die innerhalb der Schwannschen Zellen liegen. Während das Axon eine Erregung aktiv weiterleitet, das Aktionspotenzial über die Leitungslänge also immer gleich groß bleibt, fällt am Dendriten die Amplitude des Aktionspotenzi- als mit zunehmender Entfernung vom Entstehungsort ab. Dies ist leicht zu erklären, wenn man sich das elektrische Ersatzschaltbild eines Abschnitts der Zellmembran einer passiven Nervenlei- tung ansieht:

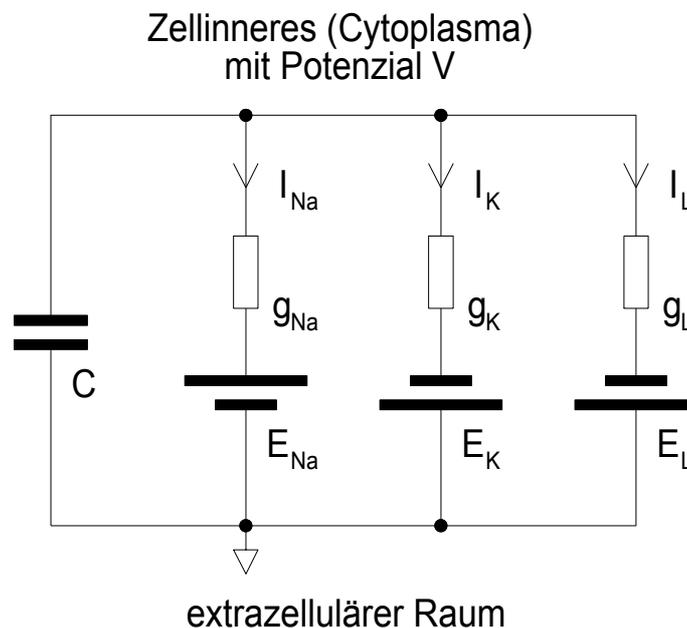
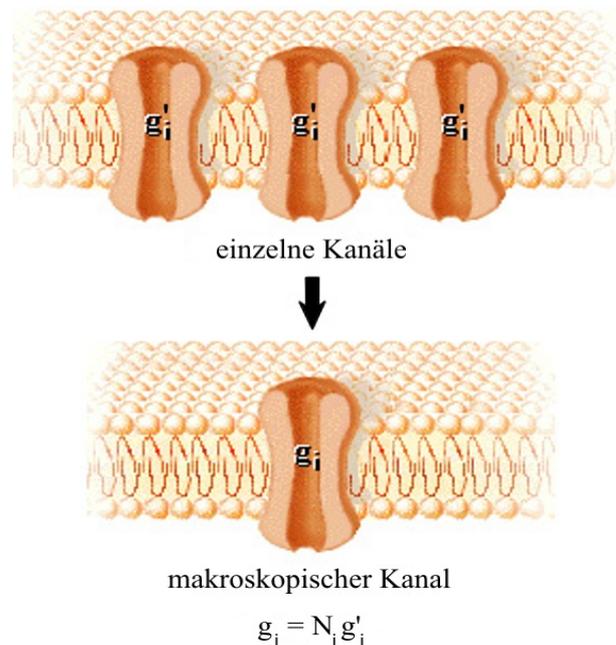


Abbildung 2-9: Elektrisches Ersatzschaltbild eines Abschnitts der passiven Nervenleitung.

<sup>2</sup> *In silico* (lateinisch für „in Silizium“) bezeichnet Vorgänge, die im Computer ablaufen. Der Begriff ist eine Anspielung auf die Tatsache, dass die meisten heutigen Computer-Chips auf der Basis des chemischen Elements Silizium hergestellt sind. Der Begriff ist aus der Bioinformatik hervorgegangen, die eine Computerunterstützung zur Aufklärung von biochemischen Prozessen in lebenden Organismen verwendet.

Wie Abbildung 2-9 zeigt, verfügt dieser Leitungsabschnitt über keinerlei aktive Elemente, die ein vorhandenes Signal (Aktionspotenzial) verstärken könnten. Es existieren lediglich ungesteuerte Ionenkanäle (hier modelliert: Natrium, Kalium und die übrigen Kanäle  $L^3$ ), die hier als Batterien in Kombination mit einem spezifischen Leitwert modelliert sind. Diese führen an der Zellmembran lediglich zu einem Ruhepotenzial abweichend von Null, zu einer Aufrechterhaltung oder gar Verstärkung leisten sie keinen Beitrag. Die Zellmembran selbst, deren isolierende Lipiddoppelschicht das Innere des Axons (Cytoplasma) vom extrazellulären Raum trennt, wird durch einen Kondensator mit der Kapazität  $C_m$  dargestellt.

Nebenbei bemerkt wäre es zu aufwändig, jeden einzelnen mikroskopischen Ionenkanal zu modellieren; alleine die Dichte der Natriumkanäle in der menschlichen Zellmembran liegt bei etwa 1000 – 2000 Kanälen/ $\mu\text{m}$  Länge<sup>4</sup>. Daher werden alle Ionenkanäle gleicher Art innerhalb eines Abschnitts zu einem „makroskopischen Kanal“ zusammengefasst, der dann einer Batterie / Leitwert in Abbildung 2-9 entspricht. Wenn man so möchte, bestehen also bereits die elektrischen Einzelkomponenten in obiger Abbildung aus Ersatzschaltbildern der mikroskopischen Gegebenheiten. Durch diese Vereinfachung entstehen keine Nachteile, sofern die Leitfähigkeit des makroskopischen Kanals korrekt modelliert wird, wie die folgende Abbildung verdeutlicht.

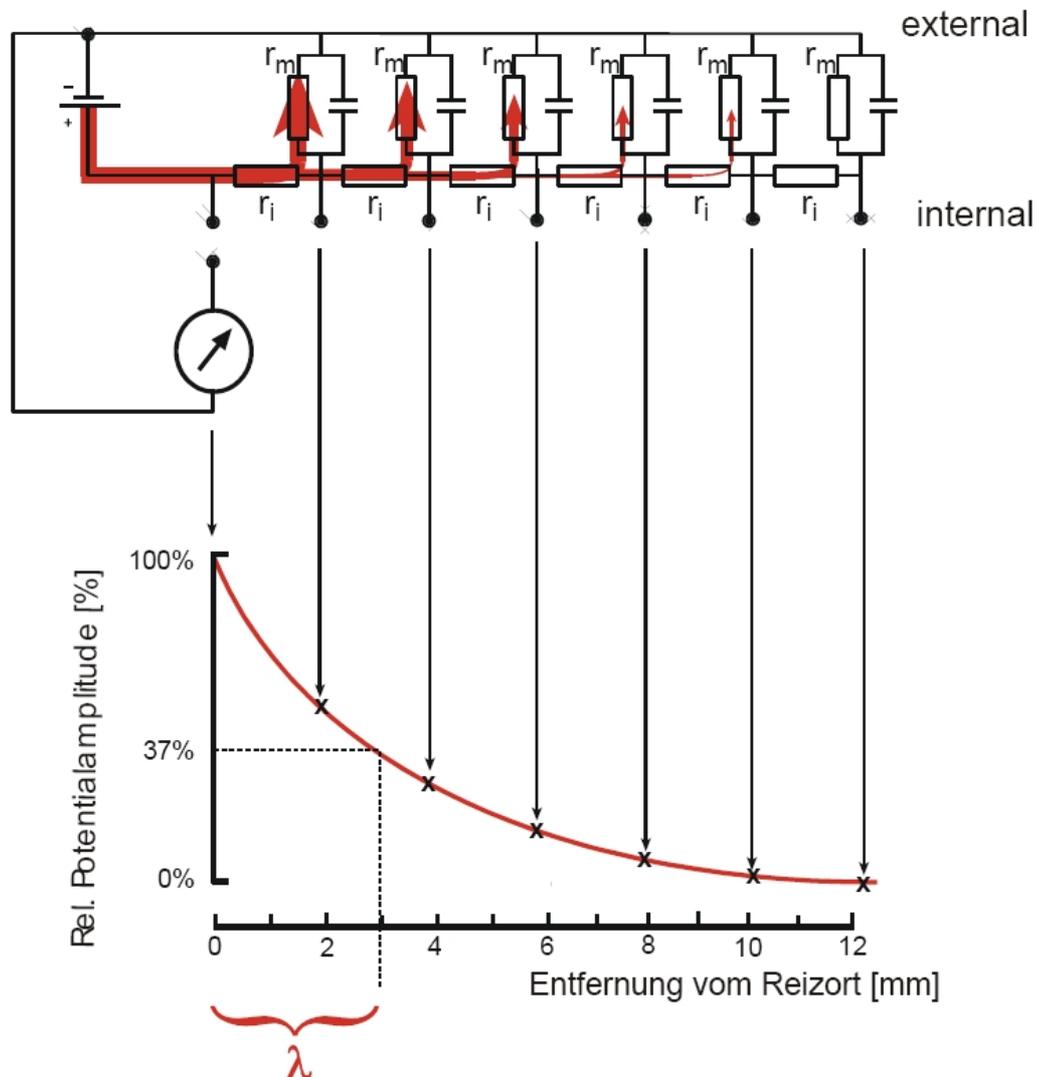


**Abbildung 2-10: Zusammenfassung einzelner Ionenkanäle zu einem makroskopischen Kanal (überarbeitet aus [www5]).**

<sup>3</sup> Die drei Kanalarten Na, K und Cl sind für den Großteil der passiven Ionenströme durch die Membran verantwortlich, siehe [Kandel95]. In den meisten Modellen werden weiterhin die Cl-Kanäle mit allen übrigen Ionenkanälen zu einem Leckstrom (Index L) zusammengefasst.

<sup>4</sup> [Waxman93] bzw. [Scholz93]

Fügt man nun mehrere solcher Teilabschnitte zu einer kompletten Nervenleitung zusammen und lässt man die Batterien aus Abbildung 2-9 außer Acht, um nur die Ausbreitung des Nutzsignals zu betrachten, so ergibt sich das folgende Bild:



**Abbildung 2-11: Modellierung einer passiven Nervenleitung [www6].**

Betrachtet man das Widerstandsnetzwerk, das sich aus den Teilwiderständen durch die Zellmembran  $r_m$  und die Längswiderstände  $r_i$  zusammensetzt, so wird deutlich, dass ein eingespeistes Aktionspotenzial beim Durchlaufen dieses Netzwerks exponentiell mit der Lauflänge abgeschwächt wird. Damit ist die prinzipielle physiologische Erregungsweiterleitung bereits beschrieben, jedoch wird das passive Modell – wie der Name bereits impliziert – nur passiven Nervenbahnen (Dendriten oder myelinisierter Axonabschnitt) in guter Näherung gerecht.

Auf die weitere Modellentwicklung soll hier nicht eingegangen werden, da sie im Rahmen dieser Arbeit keine Rolle spielt. Das passive Kabelmodell an sich ist nicht ausreichend, um den Reizmechanismus an einer Axonleitung adequat zu beschreiben [McIntyre99]. Es stellt jedoch eine wichtige Grundlage für das aktive Kabelmodell dar, welches neben den passiven Eigenschaften

auch die spannungsabhängigen Vorgänge im Axon modelliert, die letztlich zu einer Verstärkung bzw. Aufrechterhaltung eines einmal vorhandenen Aktionspotenzials führen.

### **2.2.2 Aktives Kabelmodell (Hodgkin-Huxley-Modell)**

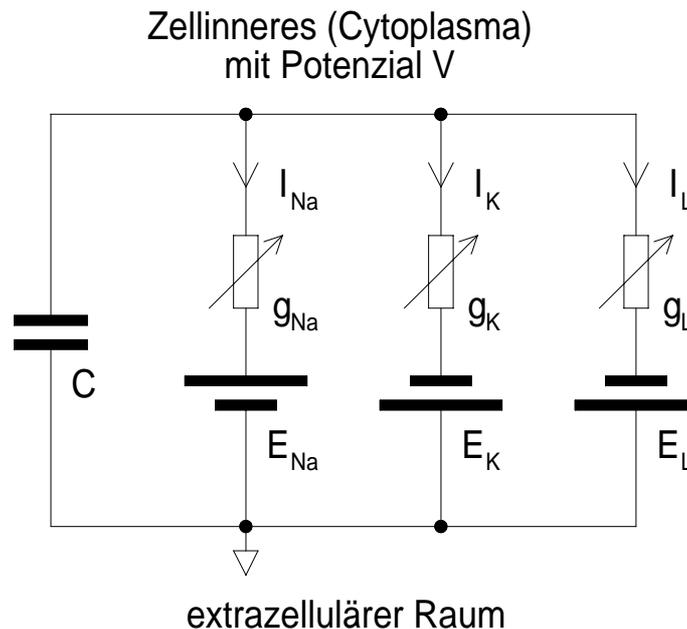
Wie der Name bereits impliziert, beschreibt das aktive Kabelmodell neben den passiven Eigenschaften auch die aktiven Eigenschaften von Neuronen und eignet sich damit hervorragend für die elektrophysiologische Modellierung von Axonen. Es wurde im Jahr 1952 von Alan Lloyd Hodgkin und Andrew Fielding Huxley entwickelt ([Hodgkin52]). Das Modell basierte zunächst auf rein empirischen Beobachtungen und Messungen am Riesenaxon des Tintenfisches<sup>5</sup>, stellte sich aber als extrem akkurat heraus, was die Nachbildung der elektrischen Eigenschaften von Nervenleitungen angeht. Im Jahr 1963 erhielten Hodgkin und Huxley gemeinsam mit Eccles den Nobelpreis für Medizin für ihre Erkenntnisse „über den Ionen-Mechanismus, der sich bei der Erregung und Hemmung in den peripheren und zentralen Bereichen der Nervenzellenmembran abspielt“.

Beim Hodgkin-Huxley-Modell werden die Ionenströme durch die Membran im Gegensatz zum passiven Kabelmodell durch variable Leitwerte modelliert, die Membrankapazität selbst wird weiterhin durch einen Kondensator  $C$  dargestellt. Neben den Ionenströmen  $I_K$  (Kalium),  $I_{Na}$  (Natrium) und  $I_L$  (Leckstrom durch die Membran, hauptsächlich in Form von Chloridionen) kann ein externer Strom  $I_{ext}$  berücksichtigt werden, der die Membran auflädt (z.B. durch eine externe Elektrode eingebrachter Strom).

---

<sup>5</sup> Tintenfische eignen sich besonders für die von Hodgkin und Huxley durchgeführten Untersuchungen, da einzelne Axone im Tintenfisch beachtliche Größe erreichen können; ihr Durchmesser beträgt etwa 1 mm [www6].

Es ergibt sich das folgende Ersatzschaltbild für einen Abschnitt der Nervenleitung:



**Abbildung 2-12: Elektrisches Ersatzschaltbild eines Axon-Abschnitts mit spannungsgesteuerten Ionenkanälen zwischen Cytoplasma und extrazellulärem Raum.**

Für das Membranpotenzial  $V$  lässt sich die folgende Differentialgleichung angeben:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_K - I_{Na} - I_L \quad \text{Formel 2-1}$$

Die Vorzeichen ergeben sich aus der Konvention, dass der externe Strom  $I_{ext}$  (in Abbildung 2-12 nicht dargestellt) als positiver Einwärtsstrom betrachtet wird, die Ströme durch die Ionenkanäle jedoch als positive Auswärtsströme.

Gemäß Abbildung 2-12 ergeben sich die Ströme  $I_K$ ,  $I_{Na}$  und  $I_L$  aus der Differenz der Membran-spannung  $V$  zum jeweiligen Gleichgewichtspotenzial  $E$  (auch als *Nernstpotenzial* bezeichnet) multipliziert mit der dazugehörigen Leitfähigkeit  $g$ :

$$\begin{aligned} I_K &= g_K \cdot (V - E_K) \\ I_{Na} &= g_{Na} \cdot (V - E_{Na}) \\ I_L &= g_L \cdot (V - E_L) \end{aligned} \quad \text{Formel 2-2}$$

Als Zahlenwerte für die Gleichgewichtspotenziale wurden gefunden:

$$\begin{aligned} E_K &= -77 \text{ mV} \\ E_{Na} &= 50 \text{ mV} \\ E_L &= -54 \text{ mV} \end{aligned} \quad \text{Formel 2-3}$$

Während die Leitfähigkeit für Leckströme  $g_L$  konstant bleibt, stellen  $g_K$  und  $g_{Na}$  zeitabhängige Variablen dar; erst sie ermöglichen die Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotenzials im Axon. Da die Kalium- und Natriumkanäle (abhängig von anderen Größen) die Zustände offen oder geschlossen annehmen können, postulierten Hodgkin und Huxley eine Beschreibung der Kanäle mit Hilfe von so genannten Gatingvariablen. Diese Gatingvariablen sollten die probabilistischen Dynamiken der Ionenkanäle nachbilden. Dieses Postulat hat sich später als echte Struktureigenschaft der spannungsabhängigen Ionenkanäle herausgestellt, ein bemerkenswertes Ergebnis angesichts der Tatsache, dass das hier beschriebene Formelwerk von Hodgkin und Huxley aus empirischen Daten aufgestellt wurde.

Die experimentellen Befunde ließen die Forscher auf drei Gatingvariablen schließen, die im Folgenden mit  $n$ ,  $m$ , und  $h$  bezeichnet werden. Der Strom durch eine Art von Ionenkanal lässt sich mit Hilfe der Gatingvariablen und der jeweiligen Maximalleitfähigkeit  $\bar{g}$  wie folgt ausdrücken:

$$\begin{aligned} I_K &= \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V - E_K) \\ I_{Na} &= \bar{g}_K \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na}) \end{aligned} \qquad \text{Formel 2-4}$$

Zellphysiologisch lässt sich diese Art der Beschreibung folgendermaßen interpretieren: Ein Kaliumkanal in der Zellmembran öffnet sich, wenn vier Ereignisse mit jeweils der Wahrscheinlichkeit  $n$  simultan stattfinden; ein Natriumkanal hingegen öffnet sich, wenn drei Ereignisse mit jeweils der Wahrscheinlichkeit  $m$  simultan stattfinden, während gleichzeitig ein hemmendes Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit  $h$  nicht stattfindet.

Das dynamische Verhalten dieser drei Gatingvariablen wird durch die folgenden Differentialgleichungen beschrieben:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V) \cdot (1 - n) - \beta_n(V) \cdot n \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) \cdot m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) \cdot h \end{aligned} \qquad \text{Formel 2-5}$$

Und die Funktionen  $\alpha$ ,  $\beta$  wiederum sind jeweils exponentielle Funktionen, deren Parameter von Hodgkin und Huxley mittels der experimentellen Daten justiert wurden:

$$\alpha_n = \frac{0,01(V + 10)}{e^{\frac{V}{10}} - 1}, \quad \beta_n = 0,125 \cdot e^{\frac{V}{80}};$$

$$\alpha_m = \frac{0,1(V + 25)}{e^{\frac{V}{10}} - 1}, \quad \beta_m = 4 \cdot e^{\frac{V}{18}}; \quad \text{Formel 2-6}$$

$$\alpha_h = 0,7 \cdot e^{\frac{V}{20}}, \quad \beta_h = \frac{1}{e^{\frac{V}{10}} + 1};$$

Bereits hier sei angemerkt, dass obige Zahlenwerte sich auf das von Hodgkin und Huxley untersuchte marklose Axon eines Tintenfisches beziehen. Um Voraussagen über menschliche Nervenleitungen treffen zu können, müssen einige Zahlenwerte angepasst werden, und das elektrische Ersatzschaltbild muss aufgrund der umhüllenden Myelinschicht modifiziert werden. Im Detail sind diese Änderungen im Kapitel 4 beschrieben. Die prinzipielle Formelstruktur des Hodgkin-Huxley-Modells mit der beschreibenden Dynamik der verschiedenen Ionenkanäle ist davon aber nicht berührt.

Das aus dem Hodgkin-Huxley-Modell resultierende gekoppelte, nichtlineare System aus Differentialgleichungen lässt sich im Allgemeinen nicht analytisch, sondern nur mittels numerischer Näherung lösen.

Inzwischen existieren verschiedene Programmpakete, die durch Implementierung des Hodgkin-Huxley-Modells eine rechnergestützte Simulation von Neuronen ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeit findet eine solche Simulation ihre Anwendung bei der theoretischen Simulation und Optimierung der Reizwirkung von magnetischen Neurostimulatoren auf das menschliche Axon. Die Durchführung wird in Kapitel 4 beschrieben.

## 2.3 Reizung von Nervenzellen durch externe Felder

### 2.3.1 Reizmechanismus

Wie in Abbildung 2-3 bereits angedeutet, gibt es mehrere Ereignisse, die eine Nervenreizung (Depolarisation/Aktionspotenzial) auslösen können.

Vor dem Hintergrund dieser Arbeit ist dabei ein Mechanismus besonders interessant, nämlich die Depolarisation mittels elektrischer Reizung. Dabei wird das Aktionspotenzial im Allgemeinen direkt in der Axonleitung ausgelöst; da der Zellkern (Soma) deutlich schwieriger durch elektromagnetische Felder zu reizen ist als das Axon selbst ([Norwak98a], [Norwak98b], [McInty-

re99]). Lediglich bei der Einbringung langer, kathodischer Reizströme<sup>6</sup> kann der Zellkörper leichter erregt werden als die Axonleitung [Ranck75]. Aus diesem Grund sollen die Untersuchungen hier auf die Axonleitung beschränkt werden.

Es wird angenommen, dass Axone allein durch das elektrische Feld und die hierdurch ausgelösten Ladungsverschiebungen depolarisiert werden. Magnetische Felder alleine besitzen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht die Fähigkeit, Neuronen direkt zu reizen; sie können lediglich als Energieträger zur Einbringung von elektrischen Feldern ins Gewebe fungieren (vgl. das Wirkprinzip der magnetischen Nervenreizung in Kapitel 2.4)<sup>7</sup>. Um ein Aktionspotenzial auszulösen, muss die Membranspannung von ihrem Ruhewert von ca. – 70 mV kurzzeitig auf etwa - 55 mV angehoben werden, damit sich die spannungsgesteuerten Natriumkanäle in der Membran öffnen und eine Depolarisation der Nervenleitung herbeiführen (vgl. Kapitel 2.1.3).

### 2.3.2 Reizort

Nach Ruohonen lässt sich die Potenzialänderung an der Axonmembran für den Fall der magnetischen Neurostimulation durch eine ortsabhängige Funktion  $f(x,t)$  angeben [Ruohonen98]. Das Axon wird depolarisiert, wenn  $f(x,t)$  negativ ist und hyperpolarisiert, wenn  $f(x,t)$  positiv ist.

$$f(x,t) = \lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x} - 2RE_t \quad \text{Formel 2-7}$$

Dabei werden die folgenden Variablen verwendet:

$\lambda$ : Länge der Axonleitung

$E_x$ : Komponente des E-Feldes in axialer Richtung der Axonleitung (Laufvariable  $x$ )

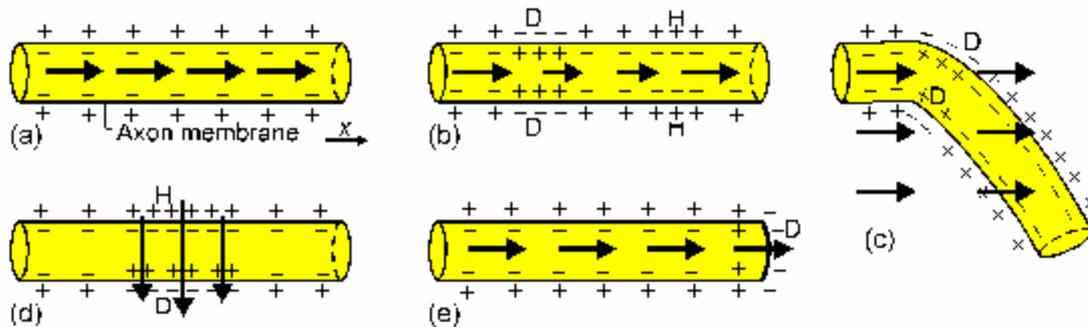
$R$ : Radius der Axonleitung

$E_t$ : Komponente des E-Feldes in radialer Richtung der Axonleitung

Somit kann eine Depolarisation des Axons sowohl durch einen longitudinalen Gradienten des elektrischen Feldes als auch durch ein transversales E-Feld herbeigeführt werden. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über verschiedene geometrische Konstellationen und über ihre Eignung, eine Depolarisation der Zellmembran und damit ein Aktionspotenzial auszulösen.

<sup>6</sup> Unter einem *kathodischen* Reizstrom wird ein positiver Strom über die Membran ins Zellinnere verstanden. Dementsprechend ist die *anodische* Stromrichtung als positiver Strom von innen nach außen definiert.

<sup>7</sup> Es gibt durchaus Untersuchungen, die einen Einfluss von statischen oder veränderlichen Magnetfeldern auf den Zellstoffwechsel (siehe z.B. [Baureus03], [Ikehara03]) und das Zellwachstum (z.B. [Eguchi03]) aufzeigen; die Auslösung eines Aktionspotenzials als direkte Folge des Magnetfelds wurde dabei jedoch nicht beobachtet.



**Abbildung 2-13: Räumliche Relationen zwischen Axon und elektrischem Feld, die die Auslösung eines Aktionspotenzials ermöglichen [Karg04].**

Die Abbildung 2-13 beschreibt die folgenden Szenarien:

- a) Konstantes elektrisches Feld in axialer Richtung des Nerven hat keinen Einfluss
- b) Ortsabhängiges elektrisches Feld in axialer Richtung führt zur Depolarisation an der Stelle mit maximalem negativem Gradienten
- c) Konstantes elektrisches Feld bei gebogenem Nerven führt zur Depolarisation bei der stärksten Krümmung
- d) Elektrisches Feld quer zum Nerven führt zu De- und Hyperpolarisation
- e) Konstantes elektrisches Feld an einer kurzen Nervenfasern hat eine Depolarisation am Nervenende zur Folge

Vergleicht man nun die hier beschriebene Auslösung einer Nervenreizung durch ein externes elektrisches Feld mit der unmittelbaren Reizstromeinbringung über Elektroden, so wird die Verwandtschaft dieser beiden Verfahren klar.

Die Nervenreizung mittels direkter Elektrostimulation (Reizstrombehandlung) und die Nervenreizung mittels magnetischer Neurostimulation (Induktion von elektrischen Feldern) beruhen letztlich auf dem gleichen physiologischen Mechanismus; sie unterscheiden sich lediglich durch das physikalische Prinzip der Einbringung des elektrischen Feldes.

Die Fragen nach den Vor- und Nachteilen der beiden Verfahren sind Gegenstand des Kapitels 2.4.2, „Magnetstimulation versus elektrische Stimulation“.

## 2.4 Pulsquellen für die Anwendung am Menschen

Ganz allgemein wird bei der magnetischen Neurostimulation (im Folgenden auch als Magnetstimulation bezeichnet) eine Behandlungsspule auf das Zielareal des Patienten aufgebracht. Ein kurzer und starker Stromfluss durch die Spule erzeugt in deren Umgebung ein transientes Magnetfeld, das im Zielgewebe die nötige elektrische Feldstärke und -verteilung induziert, um Nervenfasern (Axone) zu depolarisieren und damit Nervenleitungen anzuregen.

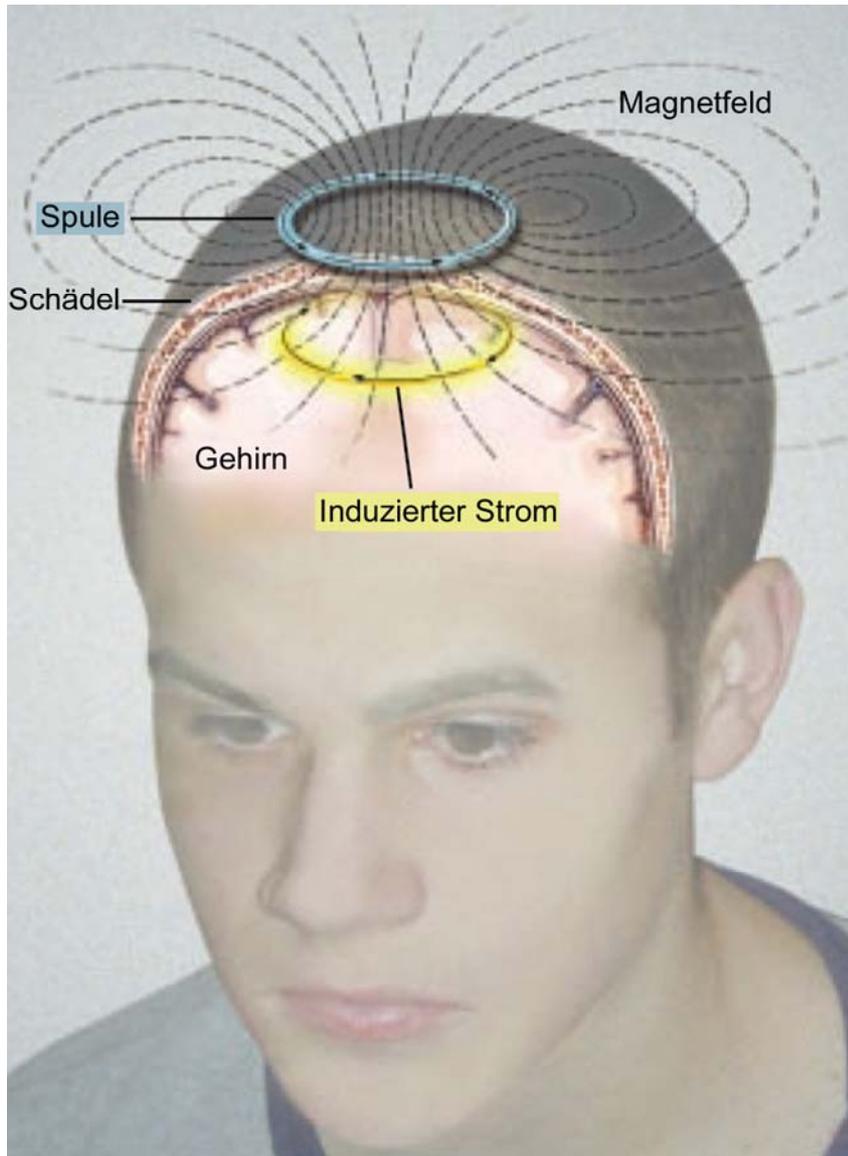


Abbildung 2-14: Prinzip der magnetischen Neurostimulation<sup>8</sup> [überarbeitet aus [www4](#)].

<sup>8</sup> Hier am Beispiel der sog. transkraniellen Magnetstimulation, also der Reizung des Gehirns durch den intakten Schädelknochen hindurch, vgl. Kap. 2.4.1.

## ***Wichtige Begriffe***

Je nach Stimulationsort wird unterschieden zwischen *transkranieller Magnetstimulation* (auch *TMS*), also der Stimulation des Gehirns durch den Schädelknochen hindurch, und *peripherer Magnetstimulation* (auch *PMS*), die alle sonstigen Stimulationsorte wie Rumpf und Gliedmaßen einschließt.

Abhängig von der medizinischen Zielsetzung kommen sowohl einzelne Reizimpulse zur Anwendung, als auch schnelle Aneinanderreihungen von Einzelpulsen (sog. *Pulsserien* oder *trains*). Im Allgemeinen spricht man bei einer Pulsfrequenz größer 1 Hz von *repetitiver Stimulation*, in diesem Zusammenhang werden auch die Begriffe *rTMS* und *rPMS* verwendet (also repetitive TMS / PMS).

Die magnetische Neurostimulation ist eine verhältnismäßig junge Methode zur gezielten Reizung von Nervengewebe. Der erste Einsatz am Menschen erfolgte im Jahr 1985 durch Barker et. al. [Barker85].

Der Hauptgrund für die späte Einführung dieser Technik liegt in der verfügbaren Technologie begründet. Zur Erzeugung der notwendigen transienten Magnetfelder werden in der Praxis Stromstärken im Bereich 1 – 10 kA benötigt, und die gesamte Pulslänge des Spulenstroms muss sinnvollerweise in der Chronaxiezeit des Axons liegen (beim Menschen ca. 100  $\mu$ s, vgl. Kapitel 3.1.2). Somit wird klar, dass erst die Einführung schneller Leistungshalbleiter die Entwicklung solcher Geräte überhaupt ermöglicht hat. Der grundlegende technische Aufbau eines magnetischen Neurostimulators wird im Kapitel 2.4.3 erläutert.

### **2.4.1 Medizinische Anwendungsgebiete**

Führt man sich noch einmal das physikalische Wirkprinzip der magnetischen Neurostimulation vor Augen, so ist klar, dass es sich hierbei –genau wie bei der elektrischen Stimulation von Nerven- um eine Reizstrombehandlung handelt. Prinzipiell werden beide Verfahren bei den gleichen medizinischen Indikationen eingesetzt.

Grob können die Anwendungsgebiete der magnetischen Neurostimulation in Diagnose- und Therapieanwendungen unterteilt werden. Eine weitere Unterteilung soll hier nach dem Ort der Applikation (kortikal / peripher) erfolgen.

### 2.4.1.1 Anwendungen zur Diagnose

#### *Kortikale Applikation*

Eine Standardanwendung der magnetischen Neurostimulation ist die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit. Für diese Messung wird ein bekanntes Areal im Motorkortex<sup>9</sup> (des Patienten durch einen einzelnen Reizimpuls aktiviert. Gleichzeitig wird das Antwortsignal eines zugehörigen Muskels elektrisch abgeleitet (sog. MEP-Signal, *muscle evoked potential*). Der Zeitversatz zwischen Pulsabgabe des Magnetstimulators und Antwortsignal des Muskels entspricht der reinen Signallaufzeit im Nerv, die beim gesunden Menschen immer in etwa gleich ist (ca. 60 – 80 m/s für myelinisierte motorische Nerven [Silbernagl03]). Ist diese Signallaufzeit deutlich erhöht, so ist dies ein Indiz für eine Schädigung des Nervensystems (z.B. Schädigung der Myelinschicht bei Multipler Sklerose). Ein weiteres Indiz für ein krankhaft verändertes Nervensystem ist eine abnormale Dispersion, also Laufzeitunterschiede in den verschiedenen Einzelaxonen innerhalb eines Nervenbündels. Auch wenn durch diese Verfahren keine genaue Aussage über die Art der Erkrankung getroffen werden kann, stellen sie doch schnelle und unkomplizierte Methoden dar, um eine erste Aussage über den Zustand der Axonleitungen zu treffen.

Eine weitere Anwendung ist das sog. Brainmapping. Hiermit ist es möglich, eine funktionale „Landkarte“ der Gehirnoberfläche zu erstellen. Das Verfahren eignet sich primär für die Untersuchung des Motorkortex und ähnelt in ihrem Ablauf der eben beschriebenen Messung der Nervenleitgeschwindigkeit: Beim Brainmapping werden alle interessierenden Muskeln abgeleitet (entweder gleichzeitig oder sequentiell). Anschließend fährt der Operator des Systems mit der Behandlungsspule nacheinander verschiedene Zielpunkte auf der Gehirnoberfläche an, und beobachtet die interessierenden Muskelantworten. Anhand der Spulenpositionen, bei denen die stärkste Muskelantwort zu beobachten ist, kann ein sog. Schwerpunkt für diesen Muskel auf der Gehirnoberfläche bestimmt werden, also das Areal, das vermutlich für die Ansteuerung des entsprechenden Muskels verantwortlich ist (vgl. z.B. [Levy91], [Wassermann92], [Wendicke01b]). Dieses Verfahren besticht durch seine unkomplizierte Anwendung; durch die Nichtinvasivität der magnetischen Neurostimulation muss der Patient / Proband in keiner Weise vorbereitet werden, auch sind praktisch keine Komplikationen zu erwarten. Anwendungen dieses Verfahrens sind allgemeine Forschungsanwendungen, die Untersuchung von funktionalen Umverteilungen im Gehirn (etwa nach einem Schlaganfall oder einer Verletzung, siehe z.B. [Cohen91], [Pasqual93]) oder auch die Informationsgewinnung in der präoperativen Planung (z.B. zur Planung einer Tumoroperation).

Eine dritte Anwendung entspringt aus der Möglichkeit, in Teilen des Gehirns eine sog. virtuelle Läsion herbeizuführen, also ein Zielareal kurzzeitig und reversibel in seiner Funktion zu hemmen (auch als temporäre Läsion bezeichnet, siehe z.B. [Pasqual93], [Gerschlager01]). Dies geschieht mit speziellen, niederfrequenten Stimulationsprotokollen, die Reizintensität liegt dabei

---

<sup>9</sup> Motorkortex: Der Teil des Kortex (Gehirns), der für die Steuerung des Muskelapparats verantwortlich ist.

unterhalb der Motorschwelle des Patienten ([Gerschlager01], [Chen03]). Mit diesem Hilfsmittel ist es z.B. möglich, die sequentielle Verarbeitung von Information in verschiedenen Teilen des Gehirns nachzuvollziehen [Bestmann02], oder auch die Umverteilungsprozesse im Falle einer räumlich begrenzten Funktionsstörung zu untersuchen [Lee03].

Ebenso wie eine Hemmung der kortikalen Aktivität ist mit bestimmten Stimulationsparametern auch eine Facilitierung der Nervenbahnen möglich, wie beispielsweise [Holler06] beschreibt.

Dieses Verfahren der gezielten regionalen Aktivierung oder Hemmung von Kortexarealen hat sich in den letzten Jahren als vielseitiges und potentes Werkzeug zur funktionalen Erforschung des menschlichen Gehirns herausgestellt. Besonders die Kombination mit bildgebenden Verfahren wie MRT<sup>10</sup> oder PET<sup>11</sup> erlaubt inzwischen tiefe Einblicke in die funktionale Konnektivität innerhalb des menschlichen Kortex [Siebner01].

### ***Periphere Applikation***

Hier sei speziell die Anwendung der Magnetstimulation in der Notfallmedizin genannt. Durch direkte Stimulation des Rückenmarks ist es z.B. bei Unfallopfern möglich, nichtinvasiv eine mögliche Verletzung des Rückenmarks zu erkennen und diese auch räumlich einzugrenzen. Dabei muss der Patient nicht bei Bewusstsein sein, das Verfahren wird daher auch als intraoperative Kontrollmethode eingesetzt [Aglia02].

## ***2.4.1.2 Anwendungen zur Therapie***

### ***Kortikale Applikation***

Die therapeutische Stimulation des menschlichen Kortex ist ein aktueller Ansatz der Psychiatrie. Besonders viel versprechend erscheint derzeit eine repetitive Reizung des Vertex oder des prefrontalen Kortex zur Behandlung von Depressionen ([George98], [George99]). Der Ansatz ist dabei der, dass stoffwechselbedingte Depressionen (mangelnde Produktion / Ausschüttung von so genannten Glückshormonen) durch eine Aktivierung der relevanten Gehirnareale therapiert werden kann (Anregung des lokalen Stoffwechsels). Besonders interessant erscheint dabei die Tatsache, dass eine solche Therapieform auch bei Patienten Erfolg verspricht, die gegen Psychopharmaka resistent sind.

Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Therapie von Tinnitus (Ohrgeräusche / Hörsturz) durch rTMS ([Kleinjung06], [Londero06]), und selbst über eine teilweise Substitution der Elektrokrampftherapie (EKT) durch repetitive TMS wird nachgedacht [George94].

---

<sup>10</sup> MRT: Magnetresonanztomographie, auch als Kernspintomographie bezeichnet.

<sup>11</sup> PET: Positronenemissionstomographie

## ***Periphere Applikation***

Hier sei insbesondere die Therapie von Apoplexie (Schlaganfall) aufgeführt. Verschiedene Gruppen beschäftigen sich aktuell mit der Therapie von Paresen (Lähmungserscheinungen, insbesondere infolge eines Schlaganfalls) [Struppler96]. Dabei werden die betroffenen Muskelgruppen mittels rPMS (repetitive periphere Magnetstimulation, s.o.) gereizt. Dadurch wird zweierlei erreicht: zum einen kann damit sehr effizient dem Muskelschwund entgegengewirkt werden, zum anderen laufen die Reizsignale (Depolarisation des Axons) zurück ins Gehirn (sog. antidrome Laufrichtung). Gerade in der Frühphase nach einem Apoplex scheint diese Reizeinbringung den Reorganisationsprozess im Gehirn des Patienten anzuregen. Es gibt eine deutlich erhöhte Chance, dass schlafende Zellen und „fremde“ Areale des Gehirns (z.B. Areale der nicht betroffenen Körperhälfte bei halbseitigen Lähmungen) die verlorene Funktionalität übernehmen, was eine Heilung der Paresen bedeuten kann.

### **2.4.2 Magnetstimulation versus elektrische Stimulation**

Die einfachste Methode, Nervengewebe zu stimulieren, ist die Elektrostimulation (auch: funktionale Elektrostimulation, FES). Dabei wird ein kurzer Stromstoß entweder über dünne Nadelelektroden direkt an den Nervenfasern appliziert (mit speziellen isolierten Nadelelektroden können sogar einzelne Axone angesprochen werden) oder von außen über die Haut mit Oberflächen-elektroden ins Gewebe geleitet. Letzteres hat zwar den Vorteil, dass nicht in das Gewebe gestochen werden muss, andererseits können so mit kleinen Stromdichten nur direkt unter der Haut liegende Fasern gereizt werden, da das Verfahren sonst (bei größeren Stromdichten) sehr schmerzhaft für den Patienten ist.

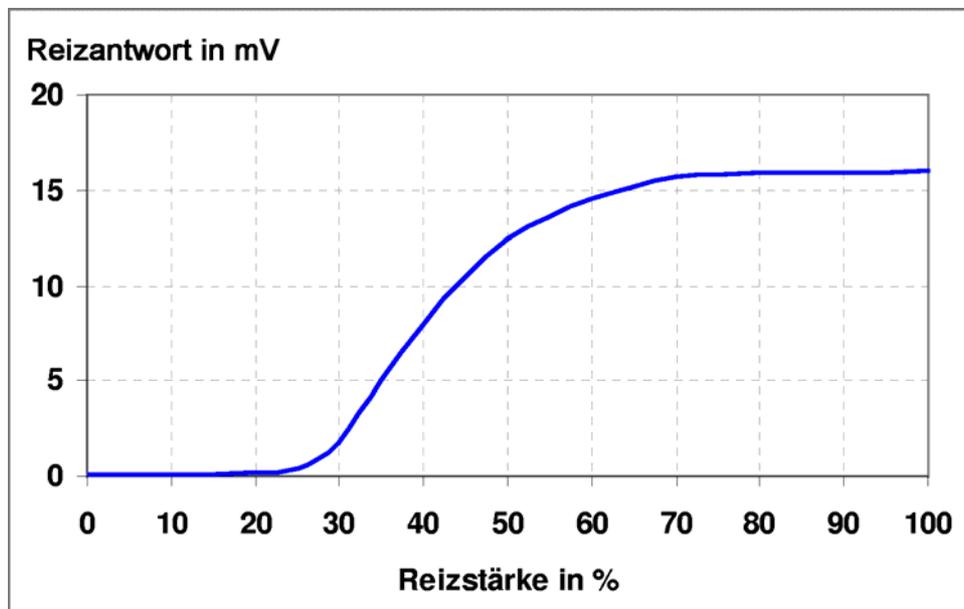
Nachdem die elektrische Nervenreizung technisch wesentlich einfacher und unkomplizierter zu realisieren ist als die Nervenreizung durch transiente Magnetfelder<sup>12</sup>, stellt sich zunächst die Frage, welche Vorteile die magnetische Neurostimulation bieten kann, die diesen Mehraufwand rechtfertigen.

Der größte Vorteil der Magnetstimulation ist die Tatsache, dass das Verfahren aufgrund des physikalischen Wirkprinzips in der Lage ist, Knochengewebe (schlechter elektrischer Leiter) praktisch ungehindert zu durchdringen und darunterliegendes Nervengewebe nichtinvasiv zu reizen. Dies ermöglicht die unkomplizierte Anwendung am menschlichen Kortex ohne Vorbereitung des Patienten.

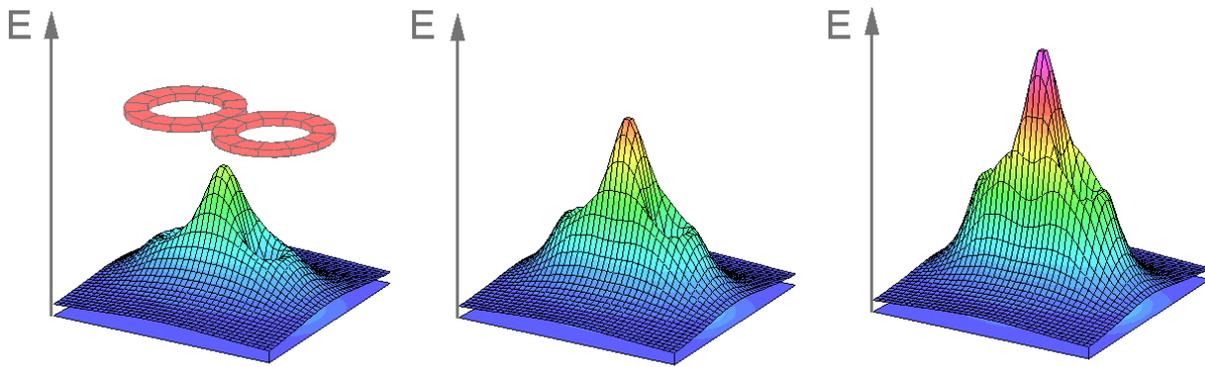
---

<sup>12</sup> Geräte für die elektrische Reizstromanwendung benötigen für eine erfolgreiche Nervenreizung Ausgangsspannungen bis etwa 80 V, der Reizstrom, der über die Haut- oder Nadelelektroden ins Gewebe eingebracht wird, liegt in der Größenordnung weniger Milliampère. Im Gegensatz dazu benötigen Magnetstimulatoren eine Ausgangsspannung von typischerweise 2 – 3 kV, die kurzzeitig einen Strom von bis zu 10 kA durch die Behandlungsspule treibt.

Nervenleitungen haben hinsichtlich des stimulierenden elektrischen Feldes eine sehr scharfe Ansprechcharakteristik (vgl. Kapitel 2.3). Zusammen mit der Tatsache, dass das verursachende transiente Magnetfeld durch schlecht leitfähiges Gewebe wie den Schädelknochen weder nennenswert abgeschwächt noch verformt wird, ergibt sich ein geometrisch relativ scharf abgegrenzter Wirkungsbereich. Dieser Wirkungsbereich, in dem die elektrische Feldstärke hoch genug liegt, um in Axonen ein Aktionspotenzial auszulösen, kann inzwischen dank fortgeschrittener Rechnerleistung und geeigneter Feldrechenprogramme gut berechnet werden [Wendicke01]. Je nach gewünschter geometrischer Ausdehnung des Wirkungsbereichs entstanden dadurch in den letzten Jahren maßgeschneiderte Behandlungsspulen (vgl. Kapitel 3.2.1), mit denen z.B. kleinste Areale auf der Gehirnoberfläche des Patienten stimuliert werden können, ohne auch die umliegenden Gewebereiche zu reizen. Dieses umliegende Gewebe ist dabei natürlich nicht frei von Feldern; die elektrische Feldstärke liegt dort lediglich unterhalb der Ansprechschwelle der Nervenleitungen.



**Abbildung 2-15: Ansprechcharakteristik von Nervenleitungen (Axonbündeln) in Abhängigkeit vom elektrischen Feld. Hier: Amplitude der Muskel-Summenaktionspotentiale bei magnetischer Stimulation des N. ulnaris auf Höhe der Unterarmmitte [überarbeitet aus Weyh95].**



**Abbildung 2-16: Betrag des elektrischen Feldes, das durch die Behandlungspule eines Magnetstimulators hervorgerufen wird, in verschiedenen Abständen zur Spulenoberfläche (links großer Abstand, nach rechts kleiner werdend); ganz links ist die felderzeugende Leitergeometrie abgebildet [Wendicke01a].**

Mit elektrischer Reizung konnte bisher kein vergleichbares Ergebnis erreicht werden; entweder muss der Schädelknochen entfernt werden (die Stimulation des freigelegten Kortex mittels Nadelelektroden ist nach wie vor der Goldstandard hinsichtlich fokaler Reizung der Gehirnoberfläche), oder man begnügt sich mit einer sehr unspezifischen Stromverteilung innerhalb des Gehirns (wie z.B. bei der Elektrokrampftherapie, EKT).

Zwar ist die TMS hinsichtlich Fokalität der direkten elektrischen Stimulation des Gehirns unterlegen, doch werden große Anstrengungen unternommen, um die Präzision des Verfahrens zu steigern. Ein versierter Anwender ist mit aktuellen Geräten in der Lage, ein Areal von weniger als 10 mm Durchmesser auf der Kortexoberfläche zu reizen, ohne die umliegenden Strukturen zu aktivieren. Vor dem Hintergrund der Nichtinvasivität und dem damit geringen Behandlungsrisiko stellt die TMS inzwischen in vielen Bereichen der Kortexreizung eine interessante Alternative dar.

Als Nachteil der TMS seien hier neben der geringeren räumlichen Auflösung die mangelnde Tiefenreichweite erwähnt (typischerweise wenige cm Eindringtiefe ins Gewebe) sowie die Tatsache, dass bei Reizung tief liegender Strukturen automatisch das darüber liegende Nervengewebe zwangsläufig mitgereizt wird, ein Problem, das sich bei der elektrischen Nervenreizung mittels Nadelelektroden umgehen lässt.

Bei Anwendung in der Peripherie (PMS, rPMS) fällt auf, dass die magnetische Nervenreizung im Gegensatz zur elektrischen Reizung praktisch schmerzfrei ist, und das auch bei Reizung größerer Muskeln.

Dies liegt daran, dass die Energie über das transiente Magnetfeld ins Gewebe eingekoppelt wird, die kritischen Durchtrittsstellen für den Reizstrom unter den Hautelektroden (elektrische Stimulation) mit hohen Stromdichten entfallen. Außerdem gibt es keine Ionisierungseffekte, da bei der Magnetstimulation quellenfreie Ringströme im Gewebe induziert werden. Was derzeit noch den

Einsatz von PMS / rPMS im großen Stil verhindert, ist die unbefriedigende Standzeit der Behandlungsspulen (typisch 1 – 5 Minuten bei repetitiver Stimulation).

### 2.4.3 Systemübersicht eines Magnetstimulators

Systeme für die magnetische Neurostimulation bestehen allgemein aus den nachfolgend beschriebenen Komponenten.

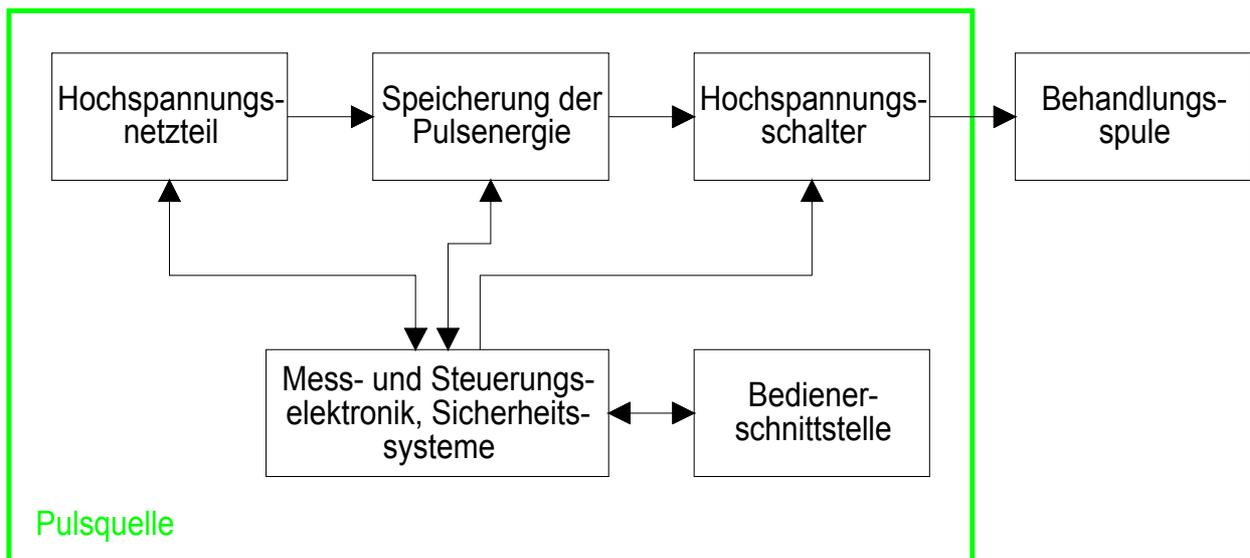


Abbildung 2-17: Blockschaltbild magnetischer Neurostimulator.

Die Pulsquelle gibt auf eine Anforderung des Bedieners hin Strompulse durch die Behandlungsspule ab. In unmittelbarer Umgebung der Spule sorgen diese Strompulse für ein zeitlich und örtlich veränderliches Magnetfeld, das im Zielgewebe einen quellenfreien Kreisstrom induziert. Im medizinischen Einsatz wird dieser Strom typischerweise so groß gewählt, dass Nervenleitungen (Axone) depolarisiert werden, die Nervenleitung also zu einer unmittelbaren Reaktion gebracht wird. Die physiologische Wirkung der Anwendung ist direkt vergleichbar mit einer Reizstrombehandlung (näheres dazu in den Kapiteln 2.4.1 und 2.4.2).



**Abbildung 2-18: Reales Stimulationssystem: Magnetstimulator Modell Magstim Rapid des Marktführers (The Magstim Company, UK). Oben rechts im Bild die Behandlungsspule in „Butterfly“-Form.**

Es existieren für verschiedene Behandlungsformen unterschiedliche, für den jeweiligen Einsatzzweck optimierte Spulenformen. Das komplexe Feld der Spulenentwicklung und -optimierung ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Eine umfassende theoretische Betrachtung zur Optimierung der Leitergeometrie von Behandlungsspulen ist beispielsweise in [Vachenaer98] nachzulesen.

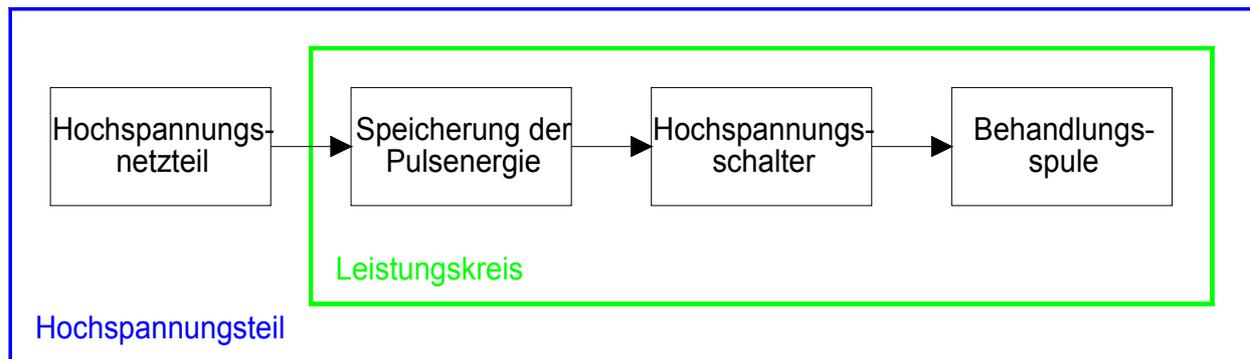
Hier soll das Augenmerk auf den zeitlichen Verlauf des Feldes und damit auf den zeitlichen Verlauf des Spulenstroms gerichtet werden. Hierfür ist die Behandlungsspule nur insofern relevant, als sie eine Induktivität im Stromkreis darstellt<sup>13</sup>. Abgesehen davon wird der Stromverlauf qualitativ nur durch die Pulsquelle definiert, also durch die Topologie des Leistungskreises und dessen Bauteildimensionierungen.

<sup>13</sup> Die Induktivität von derzeit gängigen Behandlungsspulen liegt im Bereich von etwa 10  $\mu\text{H}$  und 20  $\mu\text{H}$ . Es handelt sich hierbei ausschließlich um Luftspulen. Experimentelle Spulen mit Eisenkern können wesentlich größere Induktivitäten aufweisen.

## Hochspannungsteil, Leistungskreis

Die gesamte obere Kette von Komponenten in Abbildung 2-17 stellt den sog. Hochspannungsteil dar. Hochspannung deshalb, weil zum Treiben des großen Spulenstroms sehr hohe Spannungen im Speicher für die Pulsenergie benötigt werden. Dies wird im Kapitel 2.4.4.1 noch näher erläutert.

Unter „Leistungskreis“ wird im Allgemeinen der Teil der Hochspannungselektronik verstanden, der während des Stimulationspulses den Spulenstrom leitet bzw. schaltet.



**Abbildung 2-19: Hochspannungsteil und Leistungskreis eines magnetischen Neurostimulators.**

Das Hochspannungsnetzteil kann als Netztransformator oder als Schaltnetzteil, jeweils mit nachfolgender Glättung und Gleichrichtung ausgeführt sein. In der Abbildung 2-19 ist in diesem Block außerdem eine geeignete Ladeschaltung enthalten, die den nachfolgenden Pulsenergiespeicher auf- oder nachlädt. Dieser Pulsenergiespeicher wird durch einen oder mehrere Kondensatoren realisiert. Der Hochspannungsschalter schließlich steuert die Abgabe von Stimulationspulsen. Hier kommen derzeit ausschließlich Leistungsthyristoren zum Einsatz, prinzipiell sind aber auch andere steuerbare Bauteile denkbar. Der oder die Leistungsschalter können noch mit Dioden, Widerständen und weiteren Bauteilen ergänzt werden; die genaue Topologie des Leistungskreises bestimmt die resultierende Form des Stromverlaufs bei Pulsabgabe.

Im folgenden Kapitel soll nun zunächst der aktuelle Stand der Technik hinsichtlich der Pulsquellen vorgestellt werden, unterteilt in die verschiedenen Pulsformen.

### 2.4.4 Pulsformen

Unter der Pulsform versteht man den für ein gegebenes Stimulationssystem charakteristischen Strom-Zeit-Verlauf durch die Behandlungsspule. Grundsätzlich ergibt sich dieser Verlauf aus der Topologie des Leistungskreises in der Pulsquelle. Auswechselbare Behandlungsspulen mit unterschiedlicher Induktivität können den Stromverlauf zwar quantitativ beeinflussen (Pulsdauer

und Scheitelwert des Stroms), jedoch ändert sich die Kurvenform dadurch nicht qualitativ. Wie in Kap. 4 gezeigt wird, beeinflusst die Pulsform maßgeblich die Leistungsfähigkeit einer Pulsquelle. Damit ist die Pulsform ein entscheidender Faktor für die weitere Verbesserung des Gesamtsystems „Magnetischer Neurostimulator“.

#### 2.4.4.1 Monophasischer Puls

In den Anfängen der magnetischen Nervenreizung kamen nur einzelne Reizimpulse zur Anwendung (Wiederholfrequenz  $f_{\text{rep}} \leq 1 \text{ Hz}$ ). In der ersten Gerätegeneration wurden diese Einzelpulse so realisiert, dass ein Pulscondensator zum gewünschten Zeitpunkt über einen Hochspannungsschalter durch die Behandlungsspule entladen wird. Der so gebildete Schwingkreis wird resistiv bedämpft, das führt dazu, dass die gesamte gespeicherte Energie im Verlauf des Stimulationspulses abgebaut wird. Wenn der Spulenstrom zu Null abgeklungen ist, wird der Hochspannungsschalter wieder gesperrt. Der schematische Schaltplan der Leistungselektronik ist in Abbildung 2-20 abgebildet. Abbildung 2-21 zeigt den Verlauf von Strom und Spannung an der Stimulationspule.

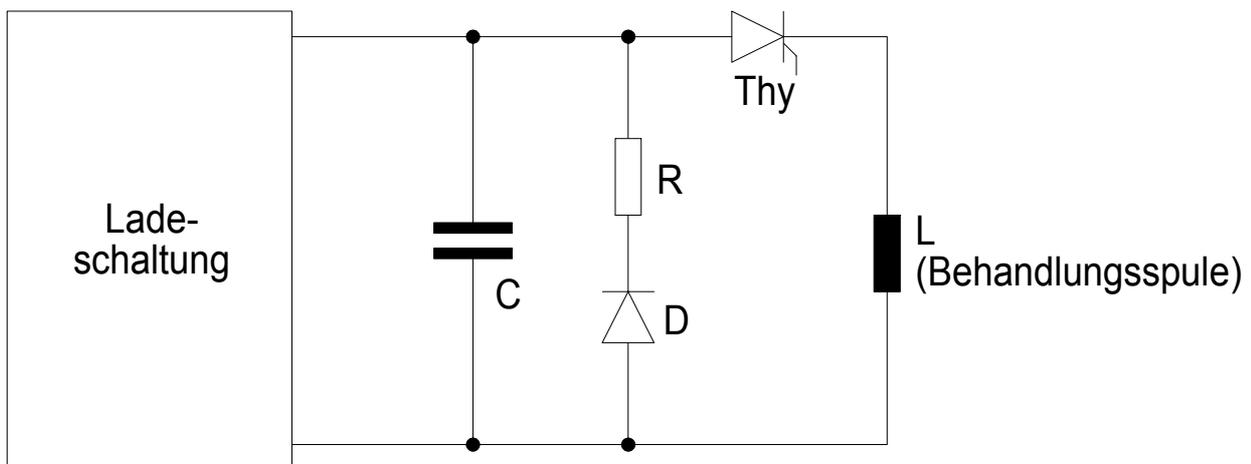
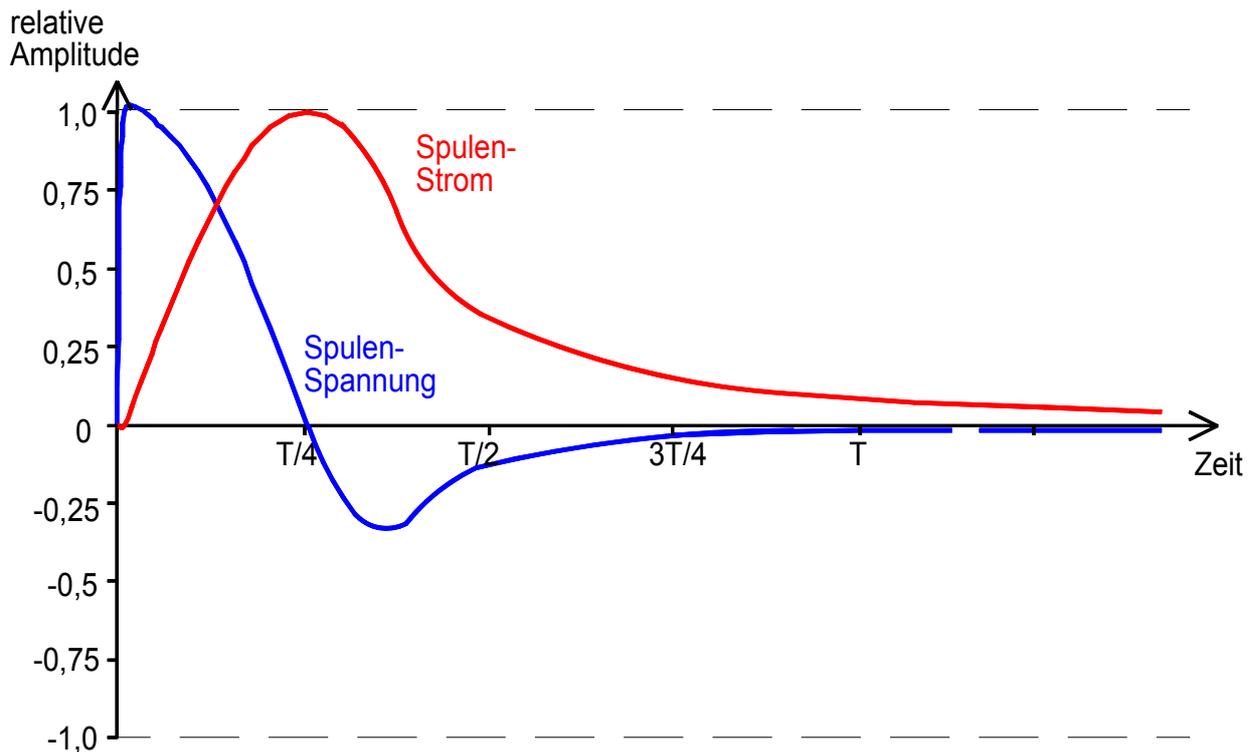


Abbildung 2-20: Prinzipschaltbild monophasischer Stimulator.



**Abbildung 2-21: Verlauf von Ausgangsstrom und –spannung des monophasischen Stimulators.**

Aus Abbildung 2-21 wird auch deutlich, warum die hier vorliegende Pulsform die Bezeichnung „monophasisch“ erhalten hat: Bedingt durch die Freilaufdiode und die resistive Bedämpfung fließt der Spulenstrom ausschließlich in positiver Richtung durch die Spule, es gibt keinen Rückfluss durch die Stimulationsspule.

Aus der Topologie des Leistungskreises wird weiterhin klar, warum am Pulscondensator i.A. eine hohe Ladespannung erforderlich ist: Setzt man für eine erfolgreiche Nervenreizung gängige Praxiswerte voraus:

Gewünschter Scheitelwert des Stroms  $\hat{I}_L = 4000 \text{ A}$

Pulscondensator:  $C = 100 \text{ }\mu\text{F}$

Behandlungsspule:  $L = 17 \text{ }\mu\text{H}$

so errechnet sich die benötigte Spannung am Pulscondensator  $U_C$  folgendermaßen (Energieinhalt des Schwingkreises):

$$E_C = E_L \quad \text{Formel 2-8}$$

$$\frac{1}{2} C U_C^2 = \frac{1}{2} L \hat{I}_L^2 \quad \text{Formel 2-9}$$

$$U_c = \sqrt{\frac{L \hat{I}_L^2}{C}} = \hat{I}_L \sqrt{\frac{L}{C}} = 1649 \text{ V}$$

**Formel 2-10**

Der Vorteil des hier dargestellten Schaltungskonzeptes liegt in der relativ einfachen Realisierbarkeit. Der von den technischen Anforderungen her besonders kritische Hochspannungsschalter, hier ein Thyristor, ist nur einfach vorhanden. Negativ ist vor allem der hohe Energiebedarf der Anordnung zu werten. Der Energieverlust im Leistungskreis beträgt bei jedem Stimulationspuls 100 %, d.h. nach jedem Puls muss die Ladung des Pulscondensators komplett ersetzt werden. Werden wiederum gängige Praxiswerte für eine erfolgreiche Stimulation der Kortexoberfläche angesetzt:

$$C = 100 \text{ } \mu\text{F}$$

$$L = 17 \text{ } \mu\text{H}$$

$$U_c = 1649 \text{ V}$$

so ergibt sich für den Energiebedarf je Puls genau die Ladung des Pulscondensators, also

$$E_c = \frac{1}{2} C U_c^2 = \frac{1}{2} \cdot 100 \text{ } \mu\text{F} \cdot (1237 \text{ V})^2 = 136 \text{ J} .$$

**Formel 2-11**

Aufgrund des hohen Energiebedarfs ist diese Anordnung nur für Einzelpulse oder niederfrequente Stimulation (also bis etwa 1 Puls/s) geeignet.

Der Umstand, dass trotz der schlechten Energieausbeute auch zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit (2006) noch monophasische Stimulatoren als Neugeräte in Kliniken platziert werden<sup>14</sup>, hat vermutlich zwei Gründe.

Zum einen ist der monophasische Puls nach wie vor der beliebteste Referenzpuls in der medizinischen Forschung. Da dies die erste Pulsform war, die für die magnetische Neurostimulation eingesetzt wurde, finden sich viele frühe Untersuchungen und Veröffentlichungen mit teils wegweisendem Charakter, die sich mit dem monophasischen Puls befassen.

Zum anderen bevorzugen einige Anwender diese Pulsform, da sie eben nur eine Stromrichtung hat. Die physiologischen Effekte von biphasischen Pulsformen im Vergleich zum monophasischen Puls sind noch nicht abschließend geklärt, und auch die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit genau diesen Unterschieden, die nicht trivial vorhersagbar und erklärbar sind (vgl. Kapitel 4).

---

<sup>14</sup> z.B. Modell Magstim 200, The Magstim Company, UK

### 2.4.4.2 Biphasische Vollwelle

Die Abgabe von monophasischen Pulsen wie in Kap. 2.4.4.1 beschrieben ist aus technischer Sicht nicht besonders elegant. Wesentlich effizienter arbeiten Systeme mit Energierückspeisung. Mit solchen Systemen ist auch die repetitive ( $f > 1$  Hz) Abgabe von Stimulationspulsen möglich. Eine Topologie für einen solchen Stimulator, die ebenfalls mit nur einem Hochspannungsschalter auskommt, ist in Abbildung 2-22 zu sehen.

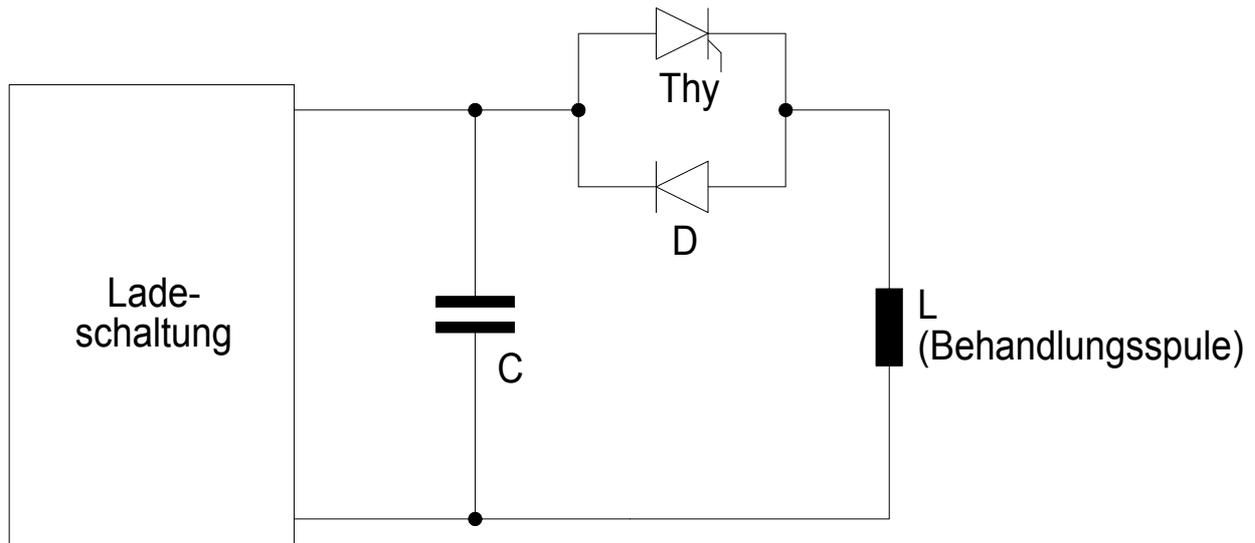


Abbildung 2-22 Prinzipschaltbild biphasischer Vollwellenstimulator.

Wie aus dem Schaltbild ersichtlich ist, wurde hier auf die resistive Bedämpfung verzichtet. Die Freilaufdiode führt den Spulenstrom auch nicht in positiver Richtung weiter, sondern sorgt für ein Rückschwingen des Stroms in dem LC-Schwingkreis, der durch Schließen des Hochspannungsschalters gebildet wird.

Es resultiert der folgende Strom- und Spannungsverlauf an der Stimulationsspule, der sehr anschaulich seine Bezeichnung biphasische Vollwelle verdeutlicht:

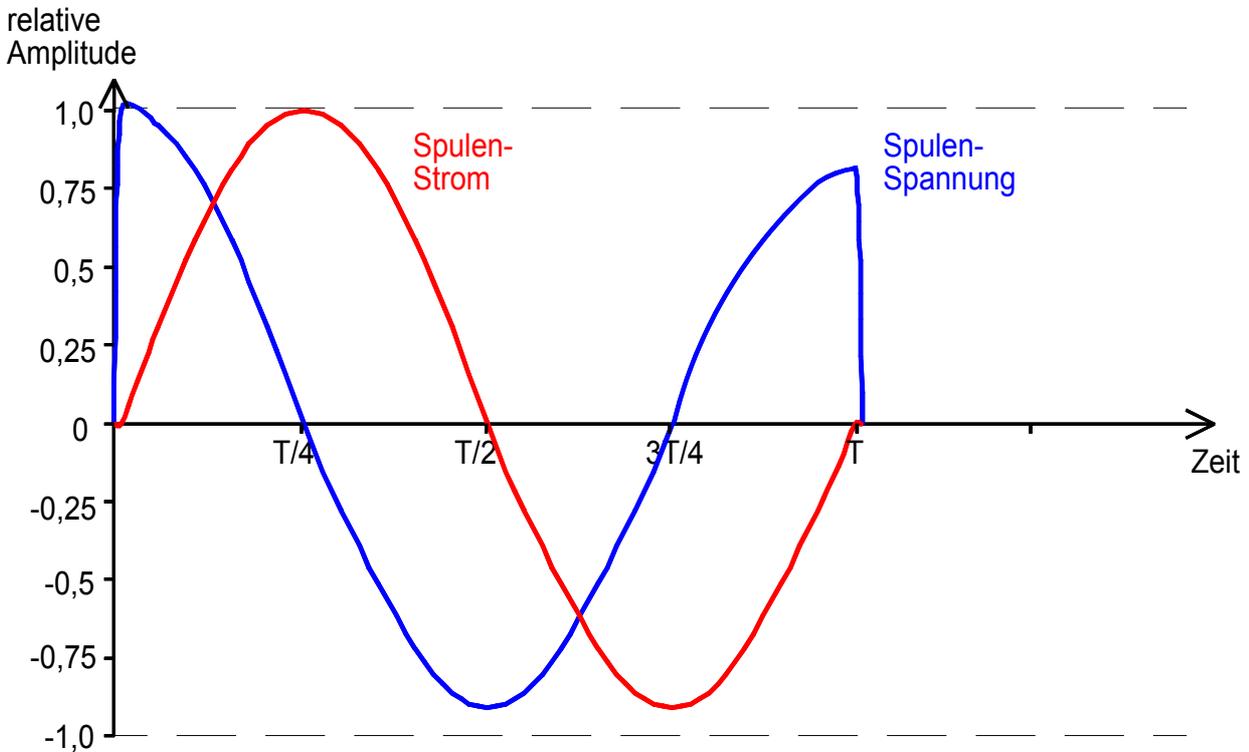


Abbildung 2-23: Verlauf von Ausgangsstrom und –spannung des biphasischen Vollwellenstimulators.

Die Energiebilanz der biphasischen Vollwelle ist deutlich günstiger als beim monophasischen Strompuls. Dies hat zwei Gründe:

1. Das System arbeitet mit Energierückspeisung. Die Erfahrung zeigt, dass sich bei geeigneter Auslegung des Leistungskreises nach dem Stimulationspuls wieder ca. 80 % der Ursprungsladung im Pulscondensator C befinden. Vor dem nächsten Puls muss also lediglich der Energieverlust von ca. 20 % ergänzt werden.
2. Untersuchungen haben gezeigt, dass die physiologische Reizwirkung bei der biphasischen Vollwelle höher ist als beim monophasischen Puls (siehe [Kammer01]). Das bedeutet konkret, dass die Kondensatorladung bei Vollwellenabgabe insgesamt geringer sein kann und trotzdem ein vergleichbares Reizergebnis erzeugt wird.

Diese beiden Faktoren führen in Summe zu einer derart gesteigerten Energieeffizienz, dass eine Behandlung mit repetitiver Pulsabgabe (also mehrere Pulse pro Sekunde) möglich ist. Aktuell (Stand 2006) sind Geräte verfügbar, die Reizimpulse mit bis zu 100 Hz abgeben können.

### 2.4.4.3 Ausklingende Cosinuswelle

Prinzipiell muss der Schwingkreis nicht nach einer Schwingungsperiode unterbrochen werden. Die Firma Cadwell (USA) fertigte in den neunziger Jahren Stimulationsgeräte, die den folgenden Spannungs- und Stromverlauf an der Stimulationsspule liefern:

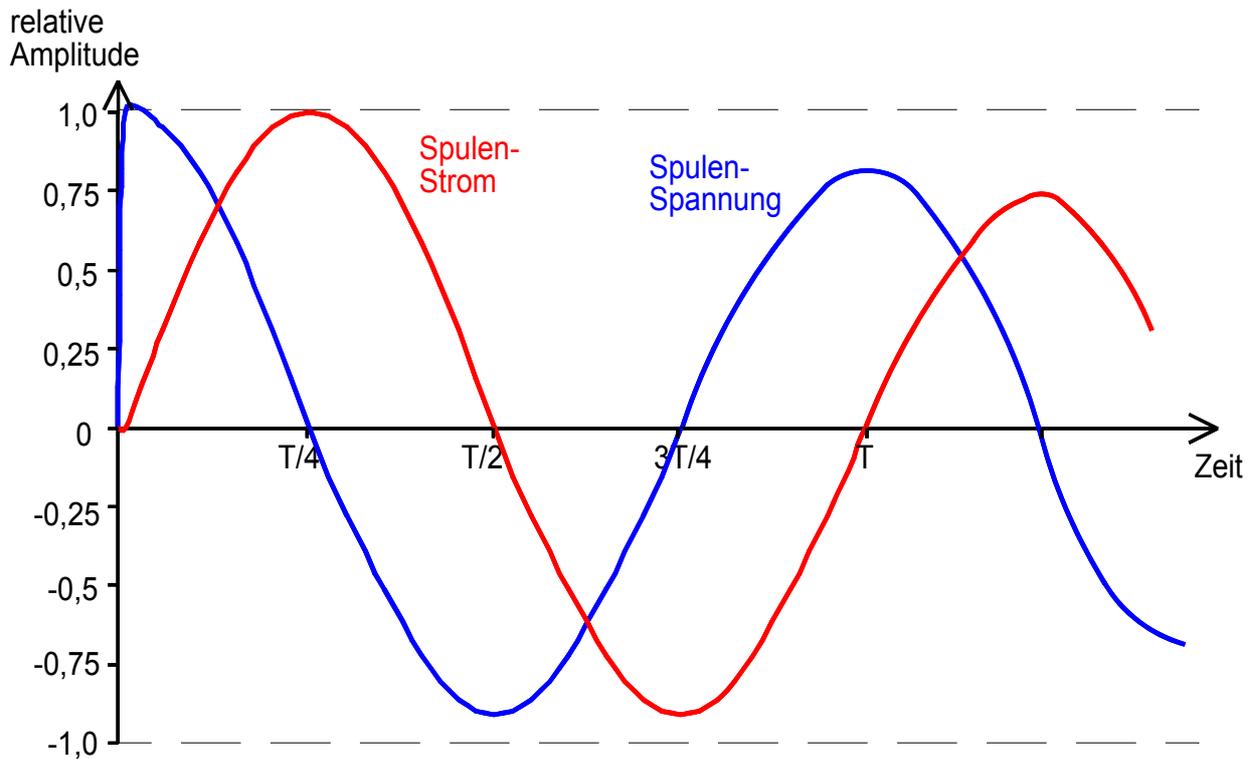


Abbildung 2-24: Verlauf von Ausgangsstrom und -spannung bei der „ausklingenden Vollwelle“.

Der Schaltplan für einen solchen Stimulator entspricht ebenfalls dem in Abbildung 2-22, lediglich der Hochspannungsschalter bleibt geschlossen, bis der Spulenstrom komplett abgeklungen ist. Die in Abbildung 2-24 sichtbare Dämpfung wird durch Verluste im Schwingkreis verursacht, die im idealisierten Schaltplan eigentlich als parasitärer serieller Widerstand berücksichtigt werden müsste.

Der technische Vorteil bei dieser Pulsform „ausklingende Vollwelle“ liegt darin, dass der Hochspannungsschalter erst nach abgeklungener Schwingung im stromlosen Zustand wieder geöffnet wird, es entfällt also jedweder mess- und steuerungstechnischer Aufwand, um das korrekte Timing zur Öffnung des Schwingkreises zu gewährleisten<sup>15</sup>. Des Weiteren können langsamere

<sup>15</sup> Keiner der derzeit verfügbaren Hochspannungsschalter wie z.B. Relais, Thyristor oder IGBT kann in der gegebenen Schaltung aus Abbildung 2-24 geöffnet werden, solange er Strom in Vorwärtsrichtung führt; die entstehende Überspannung würde das Bauteil unweigerlich zerstören (stromdurchflossene Induktivität im Kreis!). Das Ausschalten muss also zwangsläufig in der Zeit erfolgen, in der die Freilaufdiode D den Spulenstrom führt.

(und damit günstigere) Bauteile verwendet werden, die eine wesentlich längere Freiwerdezeit haben dürfen als z.B. der Thyristor in Abbildung 2-22, dessen maximale Freiwerdezeit  $t_q$  genau eine Stromhalbwelle betragen darf, da er anschließend wieder auf Spannung beansprucht wird. Diese Problematik wird in Kapitel 3.3 noch genauer beleuchtet. Abgesehen davon ist die Reizwirkung der ausklingenden Vollwelle bei gleicher Ladung des Pulscondensators größer als die einer einzelnen biphasischen Vollwelle.

Der größte Nachteil der ausklingenden Vollwelle liegt - wie schon bei der in Kap. 2.4.4.1 beschriebenen monophasischen Pulsform - in der schlechten Energieeffizienz. Aus diesem Grund sind auch Stimulatoren, die mit der Pulsform der ausklingenden Vollwelle arbeiten, nicht für den repetitiven Einsatz geeignet.

#### 2.4.4.4 Biphasische Halbwellen

Wenn nun die Stimulation mit einer 360° Vollwelle energetisch betrachtet effizienter ist als eine Stimulation mit ausklingender Vollwelle, dann liegt der Versuch nahe, den Schwingkreis schon nach einer 180° Stromhalbwelle zu unterbrechen. Die notwendige Stimulationsschaltung ist ebenfalls noch mit vertretbarem Aufwand zu realisieren, lediglich die Freilaufdiode D aus Abbildung 2-22 muss durch ein steuerbares Bauteil ersetzt werden:

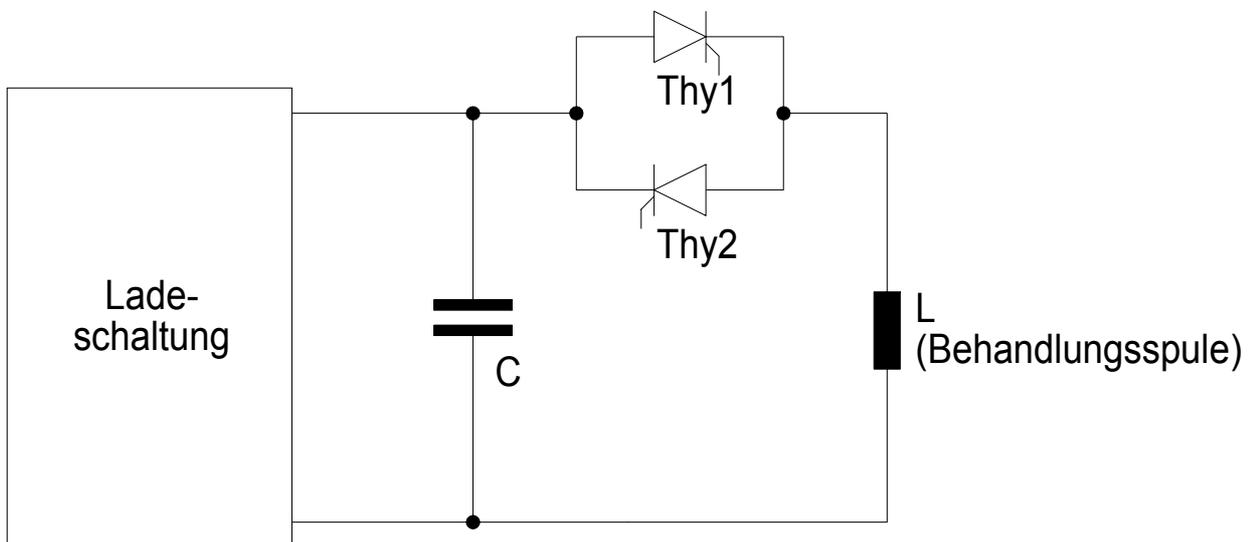
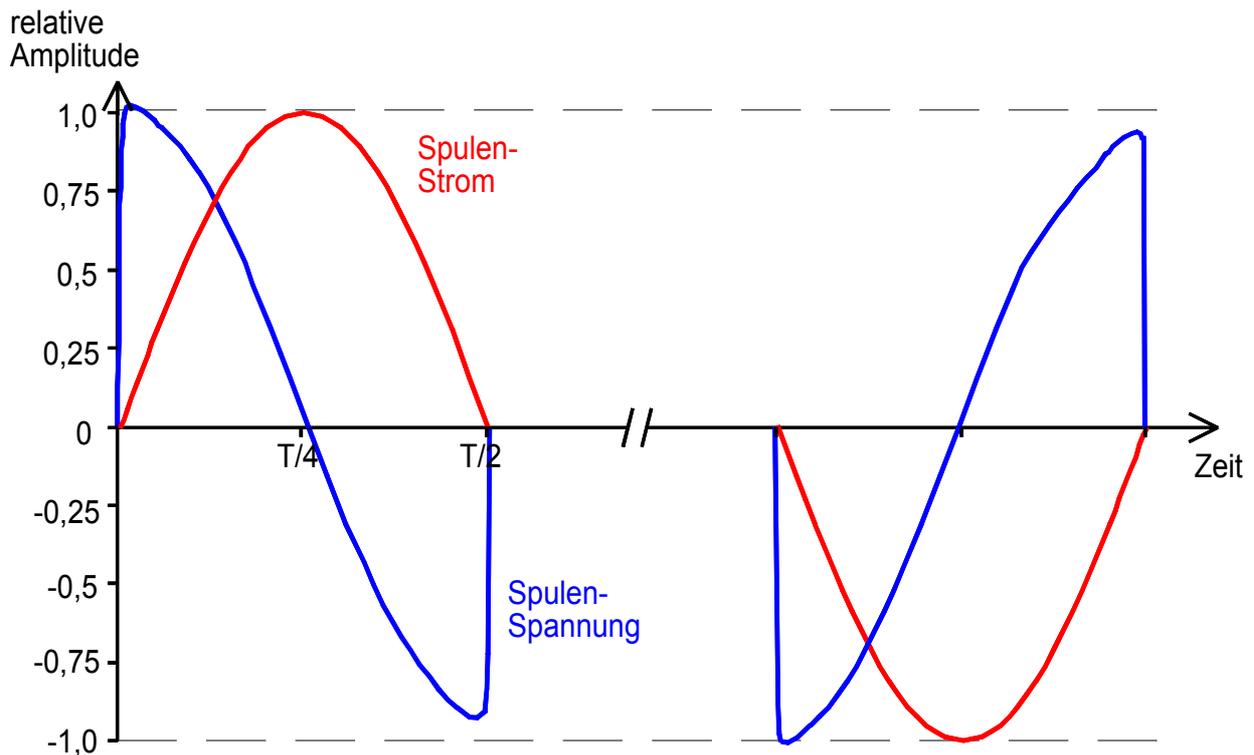


Abbildung 2-25: Prinzipschaltbild biphasischer Halbwellenstimulator.

Die Bezeichnung *biphasischer Halbwellenstimulator* wurde gewählt, um Verwechslungen mit dem monophasischen Stimulator (vgl. Kap. 2.4.4.1) zu vermeiden; die biphasische Stromform hat wie die dazugehörige Vollwelle Sinusform.



**Abbildung 2-26: Verlauf von Ausgangsstrom und –spannung des biphasischen Halbwellenstimulators.**

Die Energieeffizienz der biphasischen Halbwellenform liegt in der Praxis tatsächlich noch etwas höher als die der biphasischen Vollwelle. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass der Puls-kondensator nach der ersten abgegebenen Halbwellenform wieder auf seine Sollspannung aufgeladen werden kann, so dass der Betrag der zweiten Stromhalbwellenform dem der ersten entspricht. Damit entspricht die Reizwirkung dieser zweiten Halbwellenform in etwa der der ersten Halbwellenform, es wird im Vergleich zur Vollwelle weniger Energie im „unterschwelligem“ Bereich verbraucht, in dem die erreichten Feldstärken zu gering sind, um Nervenfasern erfolgreich zu depolarisieren. Leider gibt es zum quantitativen Mehrnutzen noch keine belastbaren klinischen Daten; nach bisherigem Kenntnisstand durch eigene Voruntersuchungen dürfte er aber bei maximal 10 % Energieeinsparung gegenüber der biphasischen Vollwelle liegen. Ein wesentlicher Nachteil dieser Wellenform liegt in der alternierenden Stromrichtung begründet: So fällt bei kortikaler Stimulation z.B. auf, dass Reize mit der Stromrichtung postero-anterior<sup>16</sup> eine stärkere physiologische Wirkung haben als Reize in antero-posterior<sup>17</sup> Orientierung [Kammer01]. Außerdem scheint sich der Ort der maximalen Reizwirkung (von Anwendern oft als *Schwerpunkt* des Trefferareals beschrieben) je nach Stromrichtung geringfügig zu verschieben, was sich bei hochpräzisen Mapping-Anwendungen als störend herausgestellt hat.

<sup>16</sup> *postero-anterior*: von hinten nach vorne (aus Sicht des Patienten)

<sup>17</sup> *antero-posterior*: von vorne nach hinten (aus Sicht des Patienten)

Damit scheinen die biphasischen Halbwellen prädestiniert für die Reizung von Nervenbahnen in den Extremitäten, da hier oft keine Präzision im mm-Bereich gefordert wird, wohl aber eine möglichst lange Standzeit der Behandlungsspulen.

Würde man nun - um die eben genannten Probleme zu beseitigen - den Pulscondensator C nach jeder abgegebenen Stromhalbwelle umpolen, um die Stromrichtung in der Spule beizubehalten, wäre entweder die Effizienz des Gesamtsystems nicht mehr gegeben (Umpolung über Ladeschaltung), oder der Bauteilufwand würde drastisch steigen (Brückenschaltung für Stimulationsstrom).

## 2.5 Magnetstimulation an der Technischen Universität München

Bereits ein Jahr nach der ersten erfolgreichen Anwendung der magnetischen Nervenreizung am Menschen, nämlich 1986, begannen an der Technischen Universität München eigene Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet. Zunächst angesiedelt am Lehrstuhl für Elektrische Maschinen und Geräte (Prof. Dr. H.-W. Lorenzen), wurde 1992 der erste repetitive Magnetstimulator entwickelt, der mit monophasischen Pulsen und damit noch ohne Energierückspeisung arbeitete [Schmid92]. Im Rahmen des DFG-Projektes Lo 217/21-1,2,3 wurden dann die ersten Stimulatoren entwickelt und aufgebaut, die durch die Verwendung von biphasischen Halbwellenpulsen eine teilweise Rückgewinnung der Pulsenergie ermöglichten. Seit 1990 wurden diese Arbeiten von Dr. Th. Weyh begleitet (siehe auch [Weyh95]), der mit Abschluss seiner Dissertation im Jahr 1995 auch die wissenschaftliche Leitung dieses Arbeitsgebietes übernahm.

Im Jahr 2001 wurden dann die Arbeiten um Dr. Weyh an den Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik (Prof. Dr. B. Wolf), ebenfalls TU München, angegliedert. In 2002 erfolgte schließlich die Ausgründung des Spin-Off Unternehmens MAG & More GmbH mit dem Ziel, eine Plattform für die ordnungsgemäße Zulassung und Inverkehrbringung nach dem neuen Medizinproduktegesetz zu schaffen (vgl. hierzu auch Kapitel 6).

Nach Aufbau eines ersten Prototyps im Jahr 2002 erfolgte schließlich im Jahr 2005 die Zulassung des P-Stim 160 als Medizingerät für Diagnose und Therapie. Dieser Magnetstimulator der neuesten Generation ist in der Lage, biphasische Halb- und Vollwellen jeweils bis zu einer maximalen Pulsfrequenz von 30 Hz abzugeben, eine Eigenschaft, die bis heute weltweit einmalig ist. Einige weitere Vorzüge dieses Gerätes, die teilweise auf hochaktuellen Forschungsarbeiten in diesem Gebiet aufbauen, werden in den folgenden Kapiteln noch jeweils an geeigneter Stelle beschrieben.



Abbildung 2-27: Stimulationssystem P-Stim 160. Im Vordergrund die Behandlungsspule.



## **3 Optimierung der Pulsquellen zur Erzeugung der Reizpulse**

### **3.1 Geräteeffizienz**

#### **3.1.1 Bedeutung der Geräteeffizienz für die klinische Anwendung**

Zunächst sei hier der Begriff *Geräteeffizienz* näher erläutert. Die grundlegende Funktion eines Magnetstimulators besteht darin, mittels elektrischer Energie eine Reizwirkung im Nervengewebe des Patienten zu verursachen. Besonders effizient arbeitet ein solches Gerät dann, wenn es mit möglichst wenig elektrischer Energie eine möglichst große Reizleistung erzeugt.

Wie im Folgenden näher erläutert wird, wirkt sich die Fähigkeit eines Stimulators, mit möglichst wenig Energieeinsatz eine Nervenreizung herbeizuführen, in jedem Fall positiv auf die maximal mögliche Behandlungsdauer aus. Das erklärt sich daraus, dass bei derzeit gängigen Stimulations-systemen zwei Faktoren die mögliche Einsatzdauer (ohne Unterbrechung) in der klinischen Anwendung limitieren:

- a) Erwärmung der Behandlungsspule: Bedingt durch die ohmschen Stromwärmeverluste, die während dem Stimulationspuls im Leitermaterial erzeugt werden, erwärmt sich der Leiter und damit die gesamte Behandlungsspule mit jedem Puls. Nach den einschlägigen Vorschriften<sup>18</sup> darf die Spule eine Oberflächentemperatur von 41 °C nicht überschreiten. In der Praxis wird bei Erreichen dieser Temperatur die Pulsabgabe blockiert, um einer weiteren Erwärmung der Behandlungsspule vorzubeugen.
- b) Erwärmung der übrigen Leistungselektronik: Besonders im repetitiven Betrieb setzen Magnetstimulatoren eine erhebliche elektrische Leistung um (ca. 2 kW max.). Durch den Drang der Hersteller, möglichst kostengünstige und kompakte Geräte zu entwickeln, wurde bei vielen derzeit verfügbaren Geräten der Leistungsteil nicht für eine Dauerbelastung ausgelegt. Das führt dazu, dass im fortwährenden Pulsbetrieb verschiedene Komponenten des Leistungsteils überhitzen (v.a. Netzteil und Leistungsschalter), so dass auch hier nach einiger Einsatzzeit die Pulsabgabe zwangsweise unterbrochen wird, bis sich die betroffenen Komponenten wieder ausreichend abgekühlt haben.

Für derzeit übliche *diagnostische* Anwendungen spielt die oben definierte Geräteeffizienz nur eine untergeordnete Rolle. Das rührt daher, dass bei diesen Anwendungen (z.B. Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, kortikales Mapping usw.) praktisch nur mit Einzelpulsen gearbeitet wird ( $f_{\text{Puls}} \leq 1 \text{ Hz}$ ). Die Erwärmung des gesamten Systems (Pulsquelle und Behandlungsspule) ist in diesem Einsatzfall so gering, dass auch mit den derzeit marktüblichen Systemen befriedigende Standzeiten erzielt werden können.

---

<sup>18</sup> DIN EN 60601-1: Maximale Temperatur eines Behandlungsteils, das nicht für die Wärmezufuhr zum Patienten gedacht ist

Ganz anders ist die Sachlage bei den *therapeutischen* Anwendungsfällen. Bei allen derzeit üblichen Therapieformen wird mit repetitiven Pulsserien gearbeitet ( $f_{\text{Puls}} > 1 \text{ Hz}$ ), so ist z.B. für eine kontinuierliche und gleichmäßige Muskelanspannung bei peripherer Stimulation eine Wiederholfrequenz von 20 – 30 Hz nötig. Berücksichtigt man nun den Wunsch des Anwenders, eine solche Muskelkontraktion im Rahmen einer Behandlungssitzung für mehrere Minuten herbeizuführen, summiert sich die geforderte Standzeit des Stimulationssystems auf mehrere Tausend Reizpulse!

Keines der momentan auf dem Markt befindlichen Stimulationssysteme kann diese Anforderung auch nur annähernd erfüllen; sowohl Pulsquellen als auch Behandlungsspulen überhitzen im fortwährenden repetitiven Betrieb.

Diese Tatsache ist ein ganz wesentlicher Grund dafür, dass sich die magnetische Nervenreizung im therapeutischen Umfeld nur schleppend durchsetzt, obwohl der medizinische Nutzen für verschiedene Indikationen inzwischen zweifelsfrei belegt ist.

Die folgenden Kapitel werden sich nun ausführlich der technischen Problemstellung widmen und konkrete Lösungsmöglichkeiten aufzeigen.

### 3.1.2 Optimierung der Reizwirkung der Pulsquelle

Wie bereits erwähnt, wirkt sich eine Optimierung der Reizwirkung positiv auf den Energiebedarf und auf die Standzeit des Gesamtsystems aus. Eine optimierte Reizwirkung führt in der Praxis dazu, dass bei einer gegebenen Pulsform der Energieinhalt des Pulscondensators  $C$

$$E_C = \frac{1}{2} C \cdot U_C^2 \quad \text{Formel 3-1}$$

verringert werden kann, obwohl die physiologische Wirkung des Stimulationspulses gleich bleibt.

Eine geringere nötige Kondensatorladung bedeutet auch einen insgesamt niedrigeren Verlauf des Stimulationsstroms, der wiederum für die elektrischen Verluste in allen beteiligten Komponenten verantwortlich ist (mehr dazu im nächsten Kapitel). Für die Verluste gilt

$$P(t) = (I(t))^2 \cdot R \quad \text{Formel 3-2}$$

Beispielhaft sei hier der Stromverlauf eines biphasischen Vollwellenstimulators unter Vernachlässigung der Dämpfung<sup>19</sup> angegeben:

$$I(t) = \hat{I} \cdot \sin(\omega t) \quad \text{Formel 3-3}$$

$\hat{I}$  errechnet sich über den Energieinhalt des gebildeten Schwingkreises:

---

<sup>19</sup> Diese gängige Vereinfachung führt lediglich zu geringen Abweichungen im Ergebnis, die hier ohne Belang sind.

$$\frac{1}{2} C \cdot U_c^2 = \frac{1}{2} L \cdot \hat{I}^2$$

**Formel 3-4**

$$\Rightarrow \hat{I} = \sqrt{\frac{C}{L}} \cdot U_c$$

Mit

$$E_c \propto U_c^2 \propto \hat{I}^2 \propto P$$

**Formel 3-5**

folgt daraus, dass der Energieinhalt des Pulscondensators direkt proportional zu den Stromwärmeverlusten in den beteiligten Bauteilen ist.

Es gibt mehrere Ansatzmöglichkeiten, die Reizwirkung bei gegebener Pulsenergie zu optimieren. Grundsätzlich können diese in eine räumliche und in eine zeitliche Optimierung des reizauslösenden Magnetfeldes unterteilt werden.

Eine räumliche Feldoptimierung ist praktisch nur über den Aufbau der Behandlungsspule zu erreichen. Die Wahl der Leitergeometrie ist entscheidend für die Feldverteilung in der Umgebung der Behandlungsspule, und eine geschickte Leiteranordnung kann die Reizwirkung im Zielgewebe nachhaltig erhöhen.

Es war nicht Gegenstand dieser Arbeit, das komplexe Themengebiet der räumlichen Leiteranordnung, der daraus resultierenden Feldverteilung im menschlichen Gewebe und damit der Optimierung der Reizwirkung zu behandeln. An dieser Stelle sei daher auf die Arbeit [Wendicke06] verwiesen, die den aktuellen Kenntnisstand in diesem Bereich umfassend beschreibt.

Über die Pulsquelle selbst, die Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, kann nur eine Optimierung des Zeitverlaufs des transienten Feldes erreicht werden. Wie im Folgenden noch gezeigt wird, ist aber der Zeitverlauf des Magnetfeldes von ebenso essenzieller Bedeutung für die physiologische Reizwirkung wie dessen räumliche Ausprägung. Dies wurde durch Arbeiten von Barker [Barker91] und Kammer [Kammer01] bereits eindrucksvoll bewiesen.

Die Parameteroptimierung dieses Strom-Zeitverlaufs ist der Schlüssel zu einer effizienten und leistungsfähigen Pulsquelle, die über eine Minimierung der notwendigen Pulsenergie die Standzeit des Gesamtsystems erhöht.

Grundsätzlich bieten sich zwei Ansatzpunkte, um die Reizwirkung der Pulsquelle bei gegebener Pulsenergie zu verbessern: Die Pulsform, also der zeitliche Verlauf des Spulenstroms, und die Pulsdauer.

### 3.1.2.1 Optimierung der Pulsform

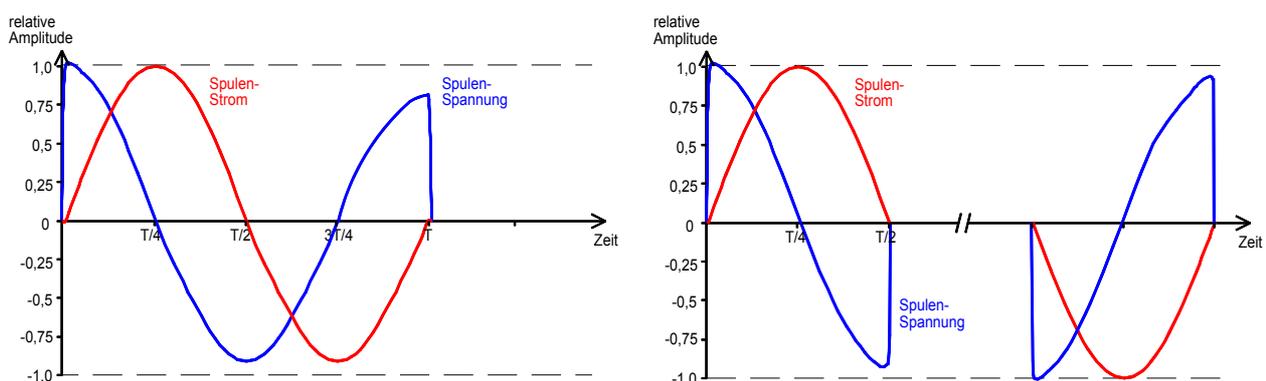
Bereits in Kapitel 2.4.4 wurde deutlich, dass die Evolution der eingesetzten Pulsformen vermutlich noch nicht abgeschlossen ist. Einige Pulsformen wie monophasischer Puls und ausklingende Vollwelle dürften aufgrund ihrer technischen Nachteile von der Bildfläche verschwinden, während noch ungeklärt ist, mit welchen Pulsformen zukünftig die verschiedenen medizinischen Anwendungen bestritten werden.

Dabei ist es sicherlich lohnend, ausgehend vom medizinischen Einsatzbereich die am besten geeignete Pulsform auszuwählen. Der im Rahmen dieser Arbeit erstellte Forschungsstimulator ist deshalb auch in der Lage, zwei verschiedene Pulsformen abzugeben: die biphasische Voll- und Halbwelle.

So ist der Anwender in der Lage, je nach Einsatzbereich die am besten geeignete Pulsform auszuwählen, um von deren spezifischen Stärken zu profitieren.

Die biphasische Vollwelle erlaubt besonders starke Reizpulse und unterliegt auch keinem Polari-  
tätswechsel, was bei hochpräzisen Anwendungen einen sehr konstanten Fokuspunkt der Stimula-  
tion ermöglicht.

Die biphasische Halbwelle bietet - mit dem Nachteil der alternierenden Stromrichtung zwischen den einzelnen Reizimpulsen - eine noch bessere Energieausbeute und damit auch die längstmög-  
liche Standzeit in Verwendung mit passiv gekühlten Behandlungsspulen. Sie ist damit bestens  
geeignet für Anwendungen wie periphere Nervenreizung zu Therapiezwecken oder zur Depres-  
sionsbehandlung mittels rTMS. Bisher wurde diese Pulsform noch nicht in marktgängigen Gerä-  
ten implementiert, obwohl erste eigene Messungen den energetischen Vorteil gegenüber der  
biphasischen Vollwelle unterstreichen (vgl. Kapitel 2.4.4.4).



**Abbildung 3-1: Biphasische Vollwelle (links) und alternierende Halbwelle (rechts) im direkten Vergleich.**

Bei beiden Pulsformen arbeitet das Gerät mit Energierückspeisung und ist somit in der Lage, Pulsserien mit 30 Hz Reizfrequenz bei maximaler Intensität abzugeben.

Es bleibt die Frage, ob Pulsformen existieren, mit denen gegenüber den hier erwähnten biphasischen Halb- und Vollwellen nochmals eine Steigerung der Reizwirkung erreicht werden kann. Sicherlich sind noch andere Schaltkreis-Topologien denkbar, mit denen weitere Pulsformen erzeugt werden können, die bisher noch nicht für die Magnetstimulation evaluiert worden sind. Leider sind - unabhängig von der gewählten Pulsform - für eine erfolgreiche Nervenreizung hohe Spulenströme und zumeist auch -spannungen erforderlich. Der Aufbau von geeigneten Stimulationsschaltkreisen ist daher aufwändig und teuer, zumal für den klinischen Test solcher Prototypen sehr hohe Entwicklungs- Dokumentations- und Sicherheitsstandards gefordert werden (vergleiche hierzu Kapitel 6).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher ein anderer Weg eingeschlagen: In Kapitel 4 wird anhand eines Axonmodells eine Möglichkeit entwickelt, die Reizwirkung von beliebigen Pulsformen per Computersimulation zu evaluieren. In einem weiteren Schritt wurden dann aussichtsreiche Pulsformen mittels direkter Elektrostimulation im Tierexperiment auf ihre Eignung hin untersucht.

Somit konnten die aufwändige Konstruktion, Bau und Evaluierung einer ganzen Serie von Magnetstimulatoren ersetzt werden durch schnelle und kostensparende Vorabuntersuchungen, welche neuen Pulsformen sich tatsächlich für einen klinischen Einsatz eignen könnten. Die Lösungsfindung läuft dabei dergestalt ab, dass zunächst vielversprechende Pulsformen identifiziert werden und erst dann die technischen Möglichkeiten ausgelotet werden, wie eine oder mehrere dieser Pulsformen konkret realisiert werden können. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Kapitel 6 nachzulesen.

### 3.1.2.2 Optimierung der Pulsdauer

Aufgrund der Physiologie der Nervenleitung ist es energetisch nicht sinnvoll, extrem lange oder kurze Reizimpulse zu applizieren. Die optimale Dauer des Reizpulses lässt sich theoretisch mit dem *Reizgesetz von Lapicque* bestimmen.

Dieses Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen Reizamplitude und Reizdauer, die notwendig sind, um erregbare Zellen elektrisch zu stimulieren. Für einen rechteckförmigen Reizstrom lautet das Gesetz:

$$I = I_{ch} \left( 1 + \frac{\tau_{ch}}{\tau} \right) \quad \text{Formel 3-6}$$

Die Amplitude des Reizstroms  $I$  und dessen notwendige Einwirkdauer  $\tau$  stehen im hyperbolischen Zusammenhang. Die Rheobasenstromstärke  $I_{ch}$  stellt die minimale Reizstärke (Schwellenstromstärke) dar, die erforderlich ist um - bei unendlich langer Reizdauer – einen Reiz auszulösen. Die Chronaxie  $\tau_{ch}$  ist die Reizdauer bei doppelter Schwellenstromstärke. Sie ist je nach Zelltyp unterschiedlich.

Aus obiger Gleichung lässt sich die für eine erfolgreiche Reizung erforderliche Energie bestimmen. Diese Energie  $W$ , verbraucht im Gewebewiderstand  $R$  zwischen den Elektroden, lässt sich wie folgt ermitteln:

$$W = I^2 \cdot R \cdot \tau \quad \text{Formel 3-7}$$

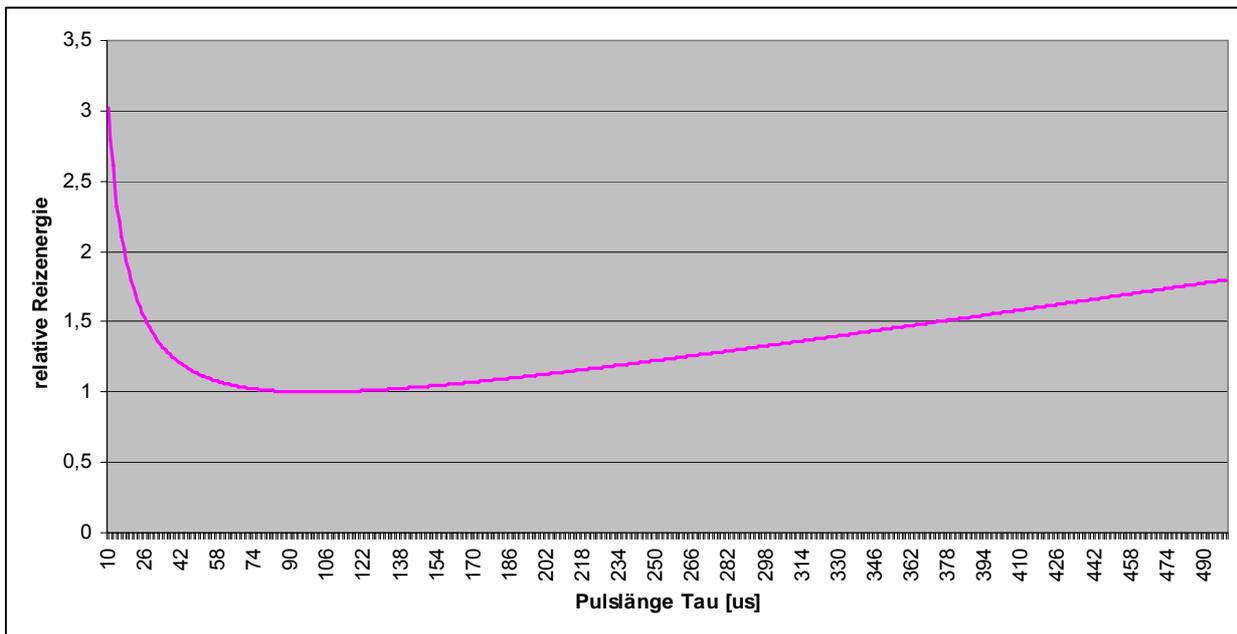
Durch Einsetzen von  $I$  aus Formel 3-6 ergibt sich für  $W$ :

$$W = R \cdot I_{ch}^2 \cdot \left( \tau + 2\tau_{ch} + \frac{\tau_{ch}^2}{\tau} \right) \quad \text{Formel 3-8}$$

Um das Minimum der erforderlichen Energie zu finden, wird diese Gleichung nach  $\tau$  differenziert und zu Null gesetzt, man erhält damit den Ausdruck:

$$1 - \frac{\tau_{ch}^2}{\tau^2} = 0 \quad \text{Formel 3-9}$$

Demnach hat die Reizenergie ein Minimum für eine Reizdauer von  $\tau = \tau_{ch}$ . Der Verlauf der notwendigen Energie in Abhängigkeit von der Reizdauer ist in der folgenden Grafik dargestellt (die minimal notwendige Energie wurde zu 1 normiert,  $\tau_{ch}$  wurde zu 100  $\mu\text{s}$  angenommen):



**Abbildung 3-2: Notwendige Reizenergie in Abhängigkeit von der Pulslänge.**

Für eine Reizdauer kleiner als die Chronaxie  $\tau_{ch}$  steigt die Reizenergie im Gewebe rasch an. Auch für eine Reizdauer größer als  $\tau_{ch}$  nimmt die erforderliche Reizenergie langsam zu. Demnach ist die Chronaxie für die Reizoptimierung zu berücksichtigen. Die Chronaxie liegt für myelinisierte (markhaltige) Nervenaxone bei etwa 100  $\mu\text{s}$ . Bei den marklosen Nervenaxonen ist

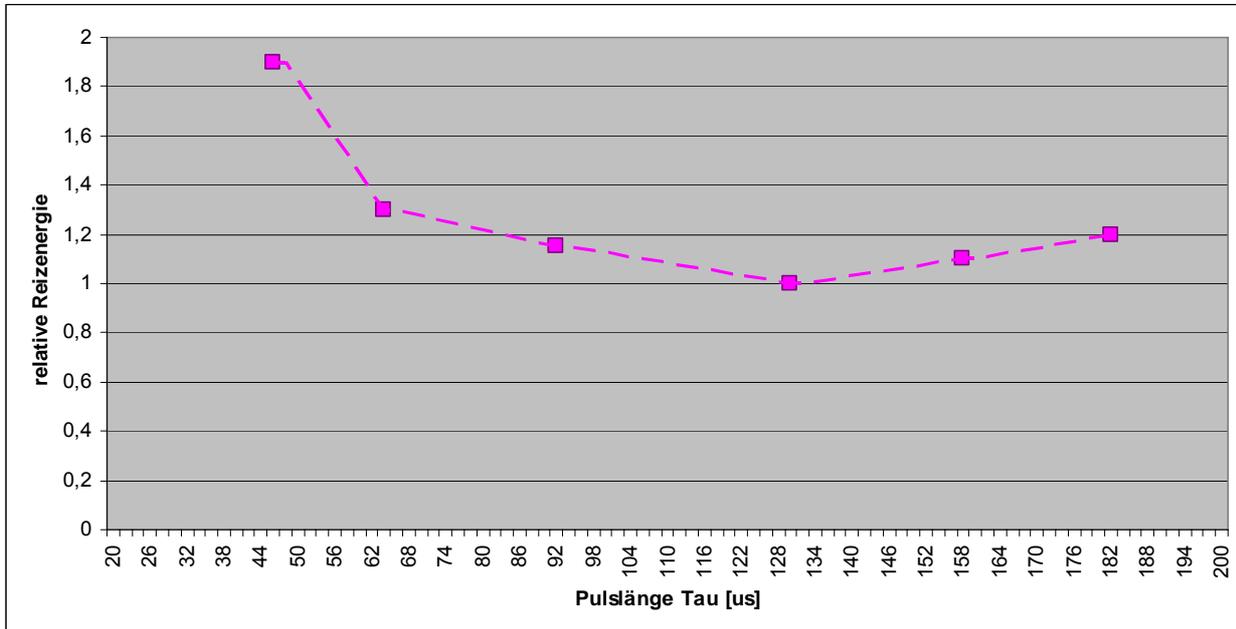
die Chronaxie deutlich größer, sie beträgt dort 500 – 600  $\mu\text{s}$ . Für Nervenzellen im Bereich des motorischen Kortex ist die Zeit nicht genau bekannt; sie wird in Analogie zu den myelinisierten peripheren Axonen zu etwa 100  $\mu\text{s}$  angenommen.

Es ist wichtig anzumerken, dass diese Werte zunächst nur für die elektrische Nervenreizung und dabei für Rechteckpulse gelten. Da die magnetische Nervenreizung letztlich auf dem selben physiologischen Effekt beruht, ist anzunehmen, dass man hier auf vergleichbare Werte für die optimale Pulsdauer kommt, wenn eine konstante Feldstärke der Behandlungsspule angenommen wird; lückenlos nachgewiesen wurde dies aber noch nicht. Erschwerend kommt hinzu, dass aufgrund des physikalischen Wirkprinzips (Strom wird induziert, nicht eingepägt) der Reizstrom niemals die Rechteckform hat, über die das Reizgesetz von Lapicque eigentlich Auskunft gibt.

Es gibt jedoch Hinweise, dass das Lapicque-Gesetz auch für die Magnetstimulation zumindest brauchbare Anhaltspunkte liefert.

In [Vachenauer98] wurde erstmals in größerem Umfang versucht, den Zusammenhang zwischen Pulsdauer und Reizenergie auch experimentell nachzuweisen, und zwar für den Fall der biphasischen Halbwelle. Dafür wurden über eine Änderung der Pulscondensator-Kapazität verschiedene Pulsdauern bei ansonsten identischer Schaltkreis-Topologie und identischem Innenwiderstand des Leistungskreises realisiert. Für jede Pulsdauer wurde anschließend im Versuch die notwendige Pulsenergie ermittelt, die bei einer bekannten Versuchsperson gerade eben eine erfolgreiche Nervenreizung hervorruft.

Der Zusammenhang zwischen der Pulslänge der biphasischen Halbwelle und der nötigen Energie zur Reizauslösung nach [Vachenaer98] lässt sich folgendermaßen darstellen:



**Abbildung 3-3: Pulslänge und erforderliche Pulsenergie bei biphasischer Halbwellenstimulation (Messwerte aus [Vachenaer98], S.32).**

Erfreulicherweise zeigen diese Messungen schon eine große Nähe zu den Prognosen, die das Reizgesetz von Lapique für Rechteck-Reizströme liefert (vgl. Abbildung 3-2). Allerdings liegt das energetische Minimum mit etwa 120 - 140  $\mu\text{s}$  etwas höher als die theoretische Voraussage (ca. 100  $\mu\text{s}$ , s.o.).

Diese Abweichung erklärt sich vermutlich aus dem Umstand, dass das Reizgesetz von Lapique für die direkte elektrische Stimulation mit Rechteckpulsen gilt, was wiederum bedeutet, dass eine perfekte Abstimmung der magnetischen Impulslänge im Experiment erfolgen muss. Auch ist anzunehmen, dass sich für die verschiedenen Pulsformen (monophasisch, biphasische Halb-/Vollwelle usw.) verschiedene optimale Zeitkonstanten ergeben werden.

Sowohl die theoretische Prognose (Abbildung 3-2) als auch die ersten experimentellen Ergebnisse (Abbildung 3-3) lassen erkennen, dass sich die Pulslänge drastisch auf die Effizienz des Gesamtsystems auswirkt.

Die derzeit am Markt befindlichen Geräte arbeiten überwiegend mit Pulsdauern, die nach diesen Erkenntnissen deutlich zu lang sind (üblicherweise 200 - 300  $\mu\text{s}$ ). Dies hat technische Vorteile, da der gesamte Leistungskreis mit einer größeren Zeitkonstante arbeitet (mehr dazu in Kapitel 3.3). Wenn man von den theoretischen Erkenntnissen aus Abbildung 3-2 ausgeht, bedeutet dies

jedoch auch, dass diese Geräte für eine erfolgreiche Nervenreizung etwa 20 - 40 % mehr Pulsenergie benötigen als ein System mit gleicher Pulsform und optimierter Pulsdauer. Dieser zusätzliche Energiebedarf belastet das Hochspannungsnetzteil, die Komponenten des Leistungskreises und sorgt nicht zuletzt für eine schnellere Erwärmung der Behandlungsspule.

Für einen Magnetstimulator, der mit biphasischen Halbwellen arbeitet, wäre nach obigen Ergebnissen eine verkürzte Pulsdauer von 100 - 160  $\mu\text{s}$  optimal (Reizung myelinisierter Axone und des menschlichen Kortex,  $\tau_{\text{ch}} \approx 100 \mu\text{s}$ ). Wie nahe man diesem Wert mit aktuellen technischen Möglichkeiten bei vernünftigem Aufwand kommen kann, ist in Kapitel 3.3 näher beschrieben.

## 3.2 Thermische Betrachtung des Systems

### 3.2.1 Spulenerwärmung

Wie oben bereits erwähnt, rührt die Spulenerwärmung von den ohmschen Verlusten her, die während dem Stimulationspuls im Leitermaterial erzeugt werden. Nimmt man den zeitlichen Stromverlauf zunächst einmal als gegeben an, so lassen sich bereits die ersten Maßnahmen definieren, um die Stromwärmeverluste zu minimieren. So sollte der Spulenleiter prinzipiell einen möglichst großen Kupferquerschnitt haben. Wie aber bereits in [Vachenaue98] beschrieben, darf der Spulenleiter dabei auf keinen Fall als Massivleiter ausgeführt werden, da sonst bei den üblichen Impulsströmen (2-8 kA typ.) und Frequenzen (ca. 5 kHz Kreisfrequenz der Einzelpulse) das Phänomen der Stromverdrängung den elektrisch wirksamen Querschnitt drastisch reduzieren würde. Zweckmäßig ist hierbei, wie schon in [Vachenaue98] beschrieben, die Verwendung eines Litzenleiters mit einzeln isolierten Filamenten (sog. „HF-Litze“).

Auch die relative Lage der einzelnen Spulenwindungen zueinander hat erheblichen Einfluss auf den resultierenden komplexen Widerstand, was in [Vachenaue98] und [Weyh95] bereits umfassend behandelt wurde.

Die eben beschriebenen Maßnahmen können die elektrischen Verluste in der Behandlungsspule zwar senken (eindrucksvoll in [Weyh05] nachgewiesen), aber natürlich nicht verhindern. Solange es nicht gelingt, die Spulenverluste soweit zu reduzieren, dass sich bereits bei 41 °C Oberflächentemperatur ein thermisches Gleichgewicht zwischen elektrischen Verlusten und Wärmeabgabe an die Umgebung einstellt,

$$E_{\text{verl,el}} \leq (41^\circ\text{C} - T_{\text{Umgebung}}) \cdot R_{\text{th,gesamt}} \quad \text{Formel 3-10}$$

müssen weitere Maßnahmen ergriffen werden.

Eine nahe liegende Möglichkeit, die auch dem derzeitigen Stand der Technik entspricht, ist es, Behandlungsspule und Zuleitungskabel mittels einer lösbaren Steckverbindung mit dem Stimulator zu verbinden, um überhitzte Spulen austauschen zu können. Eine solche Steckverbindung ist

ohnehin gewünscht, da verschiedene Stimulationsspulen für unterschiedliche Behandlungsbereiche verfügbar sind, und schließlich ist ja die Wahl der am besten geeigneten Stimulationsspule der erste Schritt hin zu einem optimierten Gesamtsystem.



**Abbildung 3-4: Verschiedene Behandlungsspulen für die magnetische Nervenreizung (Entwicklungen des Heinz Nixdorf-Lehrstuhls für Medizinische Elektronik, TU München). Von links: Rundspule, Butterflyspule, Miniatur-Butterflyspule).**

Abbildung 3-4 zeigt gängige Vertreter von verschiedenen Spulentypen, die alle an einem einzigen Stimulationsgerät betrieben werden können. Da sich die verschiedenen Spulentypen in ihren technischen Parametern wie räumlicher Fokalität, Reizintensität, Tiefenreichweite und thermischem Verhalten deutlich voneinander unterscheiden, kann für den jeweiligen Einsatzzweck gezielt die Spule ausgewählt werden, die den momentanen Anforderungen am besten gerecht wird.

Ohne hier näher auf die physikalischen Hintergründe eingehen zu wollen (diese sind z.B. in [Weyh95], [Wendicke06] beschrieben), sollen hier die wichtigsten Spulentypen in Kürze vorgestellt werden (vgl. wiederum Abbildung 3-4):

**Rundspule:** Die tellerförmige Rundspule mit spiralförmig aufgewickeltem Leiter vereint eine hohe Reizintensität und eine große mögliche Eindringtiefe mit einem günstigen thermischen Verhalten. Damit ist dieser Spulentyp prädestiniert für die repetitive Stimulation größerer peripherer Bereiche (z.B. Schlaganfall-Reha: Reizung großer Muskeln wie Bizeps, Trizeps oder Quadrizeps) oder größerer Kortexareale (z.B. Aktivierung des Motorkortex zur Messung der Nervenleitgeschwindigkeit).

Als großer Nachteil ist die mangelnde Fokalität zu werten, die die Rundspule für Präzisionsanwendungen wie kortikales Mapping völlig ungeeignet macht.

**Butterflyspule:** Die sogenannte Butterfly- oder 8-Spule beinhaltet zwei nebeneinanderliegende Rundspulen, die elektrisch in Reihe geschaltet sind. Ihre Reizwirkung ist deutlich fokaler ausgeprägt, d.h. der Anwender ist mit einer sol-

chen Spule in der Lage, deutlich kleinere neuronale Strukturen zu aktivieren, ohne die umliegenden Strukturen mitzureizen. Damit ist dieser Spulentyp sehr gut für kortikales Mapping geeignet, er hat allerdings ein schlechteres thermisches Verhalten als die Rundspule, erhitzt also bei repetitiver Anwendung schneller. Zudem ist die Tiefenreichweite geringer als bei der Rundspule.

**Miniatur-Butterfly:** Diese Miniaturversion der Butterflyspule ist in der Lage, noch kleinere Zielgebiete zu aktivieren als die normale Butterflyspule. Aufgrund der geringen Baugröße ist der Anwender zudem in der Lage, mehrere Spulen auf dem Kopf des Patienten zu positionieren, um z.B. über zwei separate Stimulationskanäle die Interkonnektivität verschiedener Gehirnregionen untereinander zu untersuchen.

Die geringe Baugröße geht allerdings - verglichen mit der konventionellen Butterflyspule - nochmals mit einer geringeren Tiefenreichweite und einem deutlich schlechteren thermischen Verhalten einher. Eine repetitive Anwendung ist mit einer solchen Miniaturspule derzeit nicht möglich.

Neben der Möglichkeit, eine erwärmte Behandlungsspule auszutauschen, gehen die Hersteller von Magnetstimulatoren verschiedene Wege, um die Standzeit zu erhöhen. Dafür kommen verschiedene Kühlmaßnahmen zur Anwendung:

### ***Passive Kühlung***

Die Anbringung von Kühlkörpern kommt für diese Anwendung nicht in Frage. Zum einen muss aufgrund der elektrischen Sicherheit eine starke Isolation zwischen Spulenleiter (der während dem Puls ja unter Hochspannung steht) und dem Kühlkörper aufgebracht werden, was die Kühlwirkung nachhaltig verringert. Zum anderen würde das transiente Magnetfeld Wirbelströme im Kühlkörper induzieren, was den Gesamtwirkungsgrad des Systems senkt und weitere Wärme verursacht.

Ein weiterer Ansatz ist die Verwendung von Spezialwerkstoffen mit gutem Wärmespeichervermögen in Leiternähe. Damit kann zwar die Standzeit der Spule tatsächlich erhöht werden, jedoch hat eine solche Spule auch eine entsprechend längere Abkühl-Zeitkonstante, und sie wird durch das zusätzliche Material größer und schwerer, was die Handhabung der Spule beeinträchtigt (bei fast allen Anwendungen wird die Behandlungsspule mit der Hand geführt).

### ***Aktive Kühlung***

Es gibt auch Ansätze, die Behandlungsspule im Betrieb aktiv zu kühlen, und zwar sowohl mit Flüssigkeit als auch mit einem Luftgebläse.



**Abbildung 3-5: Aktive Luftkühlung einer Stimulationsspule (The Magstim Company, UK).**

Allen aktiven Kühlungslösungen ist gemein, dass sie die Spulenabmessungen und das Gewicht erhöhen, was wiederum auf Kosten der Handhabung geht. Bei der Luftkühlung kommt erschwerend hinzu, dass der zusätzliche Geräuschpegel sich bei der Behandlung störend auswirkt<sup>20</sup>. Trotz dieser Nachteile ist eine aktive Kühlung derzeit der einzige Weg, eine unterbrechungsfreie Dauerbehandlung ohne Spulenwechsel mit rTMS / rPMS zu realisieren.

Jedoch darf die Behandlungsspule im Hinblick auf die Erwärmungsproblematik nicht isoliert betrachtet werden; sie ist Teil des Gesamtsystems Neurostimulator, und auch eine Weiterentwicklung der Pulsquelle kann helfen, die Standzeit der Behandlungsspule zu erhöhen. Mit diesem Thema befasst sich das folgende Kapitel.

---

<sup>20</sup> Bei vielen Anwendungen muss der Patient / Proband möglichst ruhig und entspannt sein, um die allgemeine Muskelaktivität auf ein Minimum zu beschränken; in TMS-Behandlungsräumen wird daher besonderer Wert darauf gelegt, dass der Patient sich bequem fühlt.

### 3.2.2 Erwärmung der Pulsquelle

Abbildung 3-6 zeigt den Leistungskreis eines magnetischen Neurostimulators (hier exemplarisch den eines biphasischen Vollwellenstimulators) zusammen mit den parasitären Widerständen im Kreis.

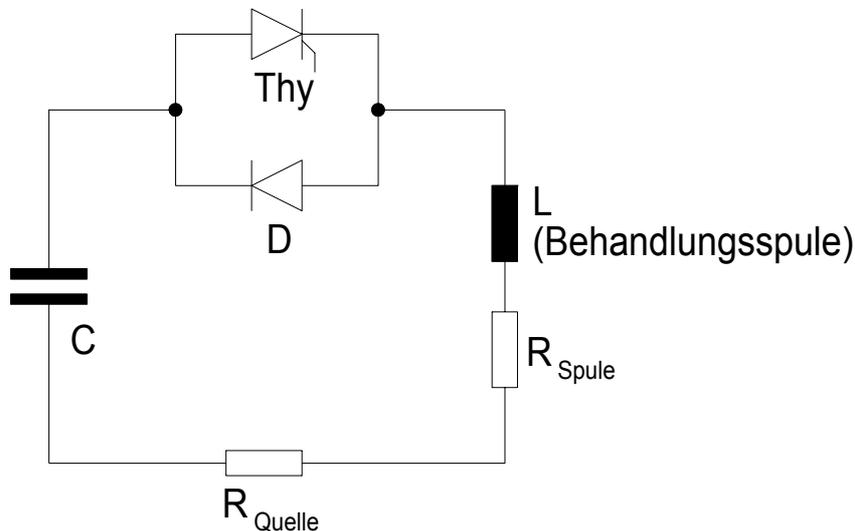


Abbildung 3-6: Leistungskreis eines biphasischen Vollwellenstimulators mit parasitären Widerständen.

Übliche Werte für diese Widerstände betragen (bei der Kreisfrequenz des Schwingkreises gemessen):

$$R_{\text{Quelle}} \approx 10 \text{ m}\Omega$$

$$R_{\text{Spule}} \approx 30 \text{ m}\Omega$$

Dabei beinhaltet  $R_{\text{Quelle}}$  die parasitären Widerstände des Pulscondensators C (5 m $\Omega$ ), des Halbleiters Thy bzw. D (2 m $\Omega$ ) und der geräteinternen Verkabelung (3 m $\Omega$ ). Der Widerstand  $R_{\text{Spule}}$  setzt sich zusammen aus dem Widerstand des Spulenkabels (5 m $\Omega$ ) und dem der Spulenwicklung selbst (25 m $\Omega$ )<sup>21</sup>.

Aus diesen Widerstandsverhältnissen, die bei allen derzeitigen Magnetstimulatoren prinzipiell ähnlich sind, ist direkt offensichtlich, warum die Behandlungsspule bei der thermischen Betrachtung den Flaschenhals des Gesamtsystems darstellt: nicht nur fallen in der Spulenwicklung während der Pulsabgabe die größten elektrischen Verluste an, auch für die Kühlung der Wicklung steht noch keine rundum überzeugende Lösung bereit (vgl. vorhergehendes Kapitel).

Anders sind die Verhältnisse bei der Pulsquelle selbst: Da die Verluste hier insgesamt viel geringer sind und sich zudem sehr gleichmäßig auf mehrere Komponenten verteilen, ist es ohne gro-

---

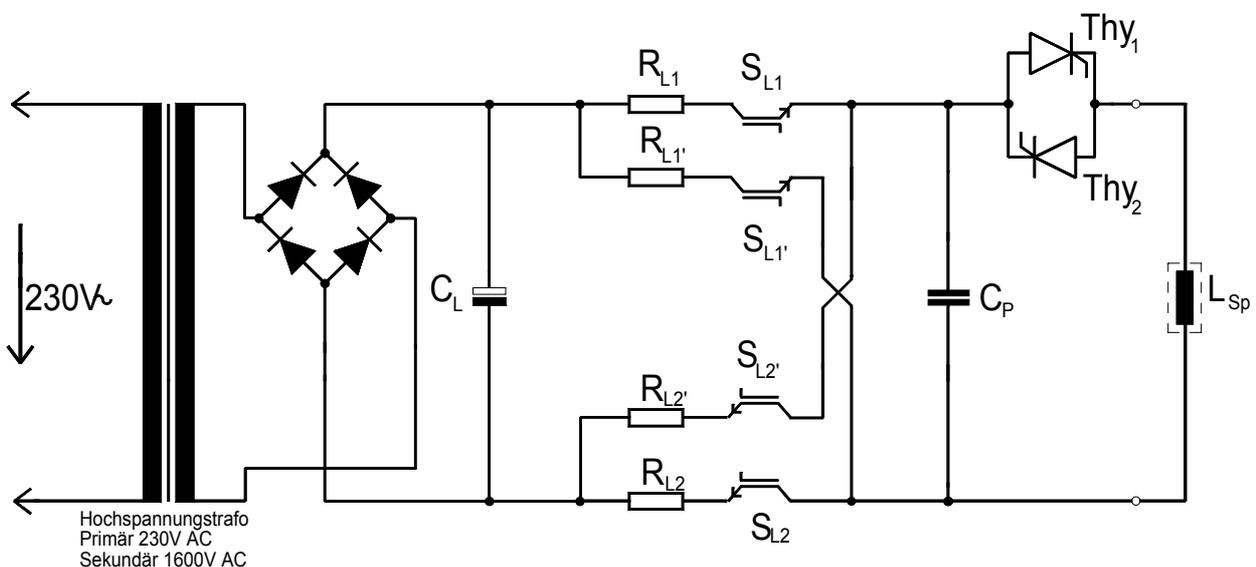
<sup>21</sup> Alle Widerstandswerte sind Messwerte bzw. Herstellerangaben von üblichen verwendeten Bauteilen, vgl. hierzu auch [Zantow01]

ßen technischen Aufwand möglich, die beteiligten Komponenten (Pulskondensator, Leistungshalbleiter und Verkabelung) ausreichend zu kühlen.

Der Grund, warum derzeit am Markt befindliche Geräte trotzdem nicht auf einen repetitiven Dauereinsatz ausgelegt sind<sup>22</sup>, ist ein wirtschaftlicher: solange noch keine geeigneten Spulen mit langen Standzeiten verfügbar sind, kann auch die Pulsquelle selbst auf Intervallbetrieb ausgelegt werden. Damit können Bauteile im Leistungskreis knapper dimensioniert und der Aufwand zur Kühlung verringert werden, das Gerät wird kompakter, leichter und vor allem kostengünstiger.

Der Forschungsstimulator P-Stim 160 ist der erste Magnetstimulator, dessen Pulsquelle konsequent auf Dauerbetrieb ausgelegt wurde. Der Grund dafür ist, dass die Anwender durch sequentiellen Einsatz mehrerer Spulen oder durch aktiv gekühlte Spulenkonzeppte inzwischen immer weiter in Richtung Dauerbelastung der Pulsquelle voranschreiten. Dieser Entwicklung der letzten Jahre wird mit dem neu entwickelten Leistungsteil Rechnung getragen.

Gegenüber den bisherigen Magnetstimulatoren ist beim Design einer dauerbetriebsfesten Pulsquelle darauf zu achten, dass auch das Hochspannungsnetzteil und die Ladeschaltung für den Pulskondensator ausreichend dimensioniert werden. Bereits in [Kutschker98] wurde ein Leistungsteil mit konventionellem Netztransformator vorgestellt, das bei geeigneter Auslegung für den repetitiven Dauereinsatz geeignet ist und in ähnlicher Form nun auch bei der aktuellen Pulsquelle P-Stim 160 zum Einsatz kommt:



**Abbildung 3-7: Schematischer Leistungsteil des biphasischen Voll- und Halbwellenstimulators P-Stim 160 mit konventionellem Netzteil.**

<sup>22</sup> z.B. die repetitiven Stimulationsgeräte *Magstim Rapid* und *Magstim Super Rapid* des Weltmarktführers The Magstim Company, UK

Der Netztransformator sorgt für die erforderliche Hochspannung, sein Ausgang speist über eine Diodenbrücke den Pufferkondensator  $C_L$ . Der eigentliche Pulscondensator  $C_P$  wird über die Ladeschalter S mit ihren Vorwiderständen R geladen. Diese Ladeschaltung ist als Vollbrücke ausgeführt und damit in der Lage, den Pulscondensator  $C_P$  unabhängig von dessen Polung nachzuladen oder auch zu entladen.

Jede der Einzelkomponenten in Abbildung 3-7 ist im Grunde genommen beliebig skalierbar, so dass ein Dauerbetrieb der Anordnung sogar mit einer rein passiven Kühlung möglich ist. Baugröße, Gewicht und Kosten der gesamten Pulsquelle können jedoch durch die folgenden Maßnahmen noch positiv beeinflusst werden:

### ***Optimierung des Leistungsteils hinsichtlich des Innenwiderstandes***

Eine Senkung der parasitären Innenwiderstände speziell im Leistungskreis des Stimulators wirkt sich positiv auf den Energieverbrauch und auf die Eigenerwärmung der beteiligten Komponenten aus. Sie ist neben einer optimierten Reizwirkung des Gesamtsystems (vgl. Kapitel 3.1) die einzige Möglichkeit zur Senkung der Stromwärmeverluste.

Nachdem die Behandlungsspule und deren Zuleitungskabel nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, wurde das Hauptaugenmerk - neben einer niederimpedanten Verkabelung im Geräteinneren - auf den Pulscondensator  $C_P$  und die Leistungshalbleiter Thy<sub>1</sub>, Thy<sub>2</sub> gerichtet.

Die Optimierung der Durchgangsverluste in den Leistungshalbleitern ist ein komplexes Thema, dem ein eigenes Kapitel gewidmet wurde. Daher sei an dieser Stelle auf den Abschnitt 3.3.4 verwiesen.

Der Pulscondensator  $C_P$  wird bei dem neuen Forschungsstimulator aus einer Parallelschaltung von drei bipolaren Aluminiumkondensatoren mit besonders hoher Güte<sup>23</sup> gebildet. Diese Kondensatoren, die für Kommutierungs- und Dämpfungsaufgaben in Hochspannungsanwendungen entwickelt wurden, besitzen durch die Verwendung eines modernen Dielektrikums und großzügige Auslegung der internen Stromlaufbahnen ein hervorragendes Impulsverhalten. Der ohmsche Widerstand der gesamten Kondensatorbatterie beträgt so lediglich 2,0 mΩ, derzeit marktübliche Geräte kommen hier auf einen Wert von etwa 6 mΩ (Magstim 200, The Magstim Company, UK).

### ***Aktive Kühlung kritischer Komponenten***

Sind alle Möglichkeiten der Verlustminimierung ausgeschöpft, so kann die Implementierung einer aktiven Kühlung helfen, Baugröße, Gewicht und auch Kosten der gesamten Anordnung zu senken. In bewegter Luft zum Beispiel können Kühlkörper kleiner dimensioniert werden als in stehender Luft, und bei manchen Komponenten können zusätzliche Kühlkörper sogar komplett entfallen. Im Vergleich zum Mehraufwand für die aktive Kühlung überwiegen hier also oft die

---

<sup>23</sup> Vishay KMKP Serie, Vishay Intertechnology, Inc., USA

Vorteile. Ein entscheidender Nachteil der aktiven Luftkühlung ist die niedrigere Ausfallsicherheit; bewegte Teile (hier der Lüfter) können ausfallen, und Staub und Schmutz können im Laufe der Zeit die Kühlwirkung herabsetzen oder sogar einen Ausfall des Systems herbeiführen. Außerdem erhöht eine aktive Kühlung den Geräuschpegel, den das System verursacht.

Um die Vorteile beider Varianten (passive / aktive Kühlung) bestmöglich auszuschöpfen, wurde im Forschungsstimulator P-Stim 160 ein controllergesteuertes Temperaturmanagement implementiert. Der Controller erfasst ständig die Betriebstemperaturen an kritischen Punkten im Gerät. Liegen diese niedrig genug, arbeitet das System ausschließlich mit passiver Kühlung. Übersteigt die Temperatur an einem der Messpunkte den vorgegebenen Grenzwert, wird die aktive Kühlung des Geräts aktiviert (Lüfter). Falls die Temperatur noch weiter ansteigt und einen zweiten Grenzwert übersteigt, zum Beispiel aufgrund eines Lüfterausfalls oder abnormaler Betriebsbedingungen, so wird die Pulsabgabe gestoppt, was eine weitere Erwärmung effektiv unterbindet. Durch das controllergesteuerte Temperaturmanagement ist es möglich, für die verschiedenen Messpunkte unterschiedliche Temperatur-Grenzwerte festzulegen; so wird die aktive Kühlung zum Beispiel initiiert, wenn die Geräte-Innentemperatur 40 °C überschreitet, die Ladewiderstände aus Abbildung 3-7 dagegen, die für hohe Temperaturen geeignet sind, dürfen sich bis 60 °C erwärmen, bevor der Controller die Gerätelüftung aktiviert.

### **3.3 Betrachtung der Leistungshalter**

Der Hochspannungsschalter, der bei allen vorgestellten Schaltungstopologien (vgl. Kapitel 2.4.4) auf Anforderung des Anwenders hin den Schwingkreis zwischen Pulscondensator und Behandlungsspule schließt und so die Pulsabgabe steuert, arbeitet unter besonders schwierigen elektrischen Einsatzbedingungen. Den gestellten Anforderungen, hohe Leistungen in vergleichsweise kurzer Zeit zu schalten, werden nur wenige spezialisierte Leistungshalbleiter gerecht. Auf die wichtigsten Eigenschaften dieser Leistungsbauteile und auf mögliche Verbesserungen der bisherigen Technik wird in den folgenden Kapiteln eingegangen. Die technischen Parameter in den Rechnungen stammen durchweg vom Forschungsstimulator P-Stim 160, sind aber grundsätzlich mit anderen, am Markt befindlichen Geräten vergleichbar.

### 3.3.1 Spannungs- und Strombelastung

Neben der geforderten Spannungsfestigkeit von mindestens 3000 V stellt der Stimulationstrom, der bei Pulsabgabe durch den Hochspannungsschalter fließt, eines der wichtigsten Kriterien für die Bauteilauswahl dar. Beim P-Stim 160, einem biphasischen Voll- bzw. Halbwellenstimulator, berechnet sich dieser Strom (ohne Berücksichtigung ohmscher Verluste) zu:

$$I(t) = \hat{I} \cdot \sin(\omega t) \quad \text{Formel 3-11}$$

mit der Kreisfrequenz des LC-Schwingkreises

$$\omega = \frac{1}{\sqrt{L_{Sp} C_P}} \quad \text{Formel 3-12}$$

und dem Spitzenstrom (Herleitung siehe Formel 2-9)

$$\hat{I} = \sqrt{\frac{C_P}{L_{Sp}}} \cdot \hat{U}_P = \sqrt{\frac{66 \mu F}{10 \mu H}} \cdot 2200 V = 5652 A. \quad \text{Formel 3-13}$$

Um Ströme dieser Größenordnung zu schalten, bieten sich derzeit nur Leistungsthyristoren als ökonomische Lösung an. Der enorme Vorteil dieser Bauteile ist ihre hohe Überlastfähigkeit im Pulsbetrieb; so können gängige Leistungsthyristoren einen Impulsstrom führen, der bei den betrachteten Pulsdauern (< 1 ms) um den Faktor 8 bis 10 höher liegt als ihr Dauerstrom im Nennbetrieb. Das bedeutet, dass für obige Leistungskreisauslegung ein 1000 A - Thyristor ausreichend ist, sofern die Bauteilverluste im repetitiven Pulsbetrieb des Stimulators nicht überschritten werden.

Prinzipiell kommen für den Hochspannungsschalter auch andere, modernere Leistungshalbleiter in Frage, wie zum Beispiel IGBT oder MOSFET. Bedingt durch den grundlegend anderen Aufbau besitzen diese Bauteile jedoch nicht die Überstromfähigkeit eines Thyristors. So sind Leistungs-IGBTs im Pulsbetrieb üblicherweise nur um den Faktor 2 ihres Nennstroms überlastbar. Um also den Spitzenstrom  $\hat{I}$  aus Formel 3-13 führen zu können, müssten IGBT-Module mit einer Nenn-Stromtragfähigkeit von etwa 2800 A installiert werden. Da die leistungsfähigsten derzeit am Markt befindlichen IGBT-Module in der geforderten Spannungsklasse für einen Nennstrom von 1200 A zugelassen sind (Stand 2006)<sup>24</sup>, wäre in diesem Fall eine Parallelschaltung von einzelnen Bauteilen nötig. Im Vergleich zu einer Lösung mit einem einzelnen Leistungsthyristor sind hier der technische Aufwand, die Baugröße und die Kosten derzeit inakzeptabel. Der zusätzlichen Möglichkeit des IGBT, nicht nur beim Stromnulldurchgang den Stromkreis trennen zu können, kommt beim Stimulator-Leistungskreis nur eine untergeordnete Bedeutung zu, da wegen der induktiven Schaltspitzen ohnehin nur ein Öffnen des Kreises beim

---

<sup>24</sup> z.B. FZ 1200 R 33 KF 1 der Firma Eupec (Infineon Technologies AG, Deutschland): Nennspannung 3300 V, Nennstrom 1200 A.

Stromnulldurchgang in Frage kommt. Daher kommen im P-Stim 160 - wie auch in allen kommerziellen Magnetstimulatoren - schnelle Thyristoren als Pulsschalter zum Einsatz.

Da aber die montagefreundlichen IGBT-Module im Gegensatz zu Thyristoren seit Jahren ein Wachstumsmarkt sind und ständig in neue Leistungsregionen vorstoßen, ist es in jedem Fall lohnend, die Entwicklung in diesem Bereich genau im Auge zu behalten. Wenn die aktuelle Tendenz anhält, werden bereits in wenigen Jahren preiswerte Modullösungen in IGBT-Technologie verfügbar sein, die für die Anwendung Magnetstimulation die nötige Leistungsfähigkeit aufweisen. Ein wesentlicher Vorteil, der sich aus der Verwendung von IGBTs als Leistungsschaltern ergeben würde ist, dass ihre Schaltgeschwindigkeit, die Gegenstand des folgenden Kapitels ist, um Größenordnungen höher liegt als die von Thyristoren.

### 3.3.2 Geschwindigkeit

Magnetische Neurostimulatoren zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass sie bei Abgabe eines Stimulationspulses in wenigen Mikrosekunden eine elektrische Leistung von mehreren MVA zur Verfügung stellen. Für die Auslegung des Leistungskreises, im Speziellen für die Auswahl der Hochspannungsschalter für die Pulsabgabe, ist daher die Schaltgeschwindigkeit ein wichtiges Kriterium.

Kritisch ist in diesem Zusammenhang zunächst die maximal auftretende Stromsteilheit im Leistungskreis zu betrachten. Ausgehend von Abbildung 3-7 ergibt sich für den Stromverlauf durch die Behandlungsspule (und damit auch durch den Leistungshalbleiter):

$$U = L_{sp} \cdot \frac{\partial I}{\partial t} \Rightarrow \frac{\partial I}{\partial t} = \frac{U}{L} = \frac{2200 \text{ V}}{10 \mu\text{H}} = 220 \frac{\text{A}}{\mu\text{s}} \quad \text{Formel 3-14}$$

Bei Verwendung von IGBTs stellt eine solche Stromsteilheit kein Problem dar, die erlaubten Stromsteilheiten liegen hier typischerweise bei über 1000 A/μs. Da man aber derzeit aus ökonomischen Gründen (siehe voriges Kapitel) auf den Einsatz von Thyristoren angewiesen ist, stellt die Stromsteilheit eine starke Einschränkung bei der Auswahl eines geeigneten Bauteils dar. Nur die leistungsfähigsten und schnellsten Thyristoren verkraften eine Stromsteilheit von 200 A/μs oder mehr. Es handelt sich dabei fast ausnahmslos um sogenannte Distributed-Gate Thyristoren, deren Gatestruktur fächerartig über den gesamten Halbleiter ausgebreitet ist. Auf diese Weise wird ein schnelles „Einschalten“ des Thyristors erreicht, da mit Einsetzen des Gatestroms in kürzester Zeit die gesamte Sperrzone des Halbleiters mit Ladungsträgern durchsetzt wird.

Allerdings sorgen der aufwändige Aufbau und die insgesamt geringe Nachfrage nach solchen Bauteilen auch dafür, dass diese schnellen Thyristoren deutlich teurer sind als die wesentlich häufigeren Netzthyristoren<sup>25</sup>.

Ähnlich verhält es sich mit einem weiteren wichtigen Bauteilparameter, der Freiwerdezeit  $t_q$ . Unter der Freiwerdezeit versteht man die Zeitspanne, die der Halbleiter (in diesem Fall der Leistungsthyristor) benötigt, um nach beendetem Stromfluss seine Sperrzone vollständig von Ladungsträgern auszuräumen. Erst nach Verstreichen dieser Zeitspanne ist der Thyristor wieder in der Lage, eine Sperrspannung in Vorwärtsrichtung aufzunehmen, ohne dass er erneut in den leitenden Zustand übergeht.

Wird der Thyristor vor Verstreichen der Freiwerdezeit wieder mit einer Vorwärtsspannung beaufschlagt, so kann es zu einem so genannten Überkopfzünden kommen. Dabei sorgen die übrigen Ladungsträger, die in Vorwärtsrichtung aus der Sperrzone geschwemmt werden, für eine Stromverstärkung (Prinzip des Thyristors), und das Bauteil wird wieder leitend. Da diese „Zündung“ ungesteuert verläuft und sich der Anfangsstrom nicht gleichmäßig über den Querschnitt des Halbleiters verteilt, kommt es beim Überkopfzünden zur Schädigung oder sogar zur Zerstörung des Bauteils.

Versuche haben gezeigt, dass speziell die Freiwerdezeit  $t_q$  der Parameter ist, der die Verwendung von günstigen Netzfrequenzthyristoren für die magnetische Neurostimulation verbietet. Selbst für die schnellen Distributed-Gate Thyristoren ist dieser Wert kritisch; bei Abgabe einer Vollwelle bleibt dem Thyristor, der die erste Stromhalbwelle führt, genau eine Halbwelle Zeit, um wieder vollständig zu sperren. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Verhältnisse am Thyristor Thy<sub>1</sub> des Forschungsstimulators P-Stim 160 bei Abgabe einer Stromvollwelle. Die Periodendauer der Vollwelle berechnet sich ausgehend von Formel 3-12 mit den eingesetzten Bauteilwerten zu

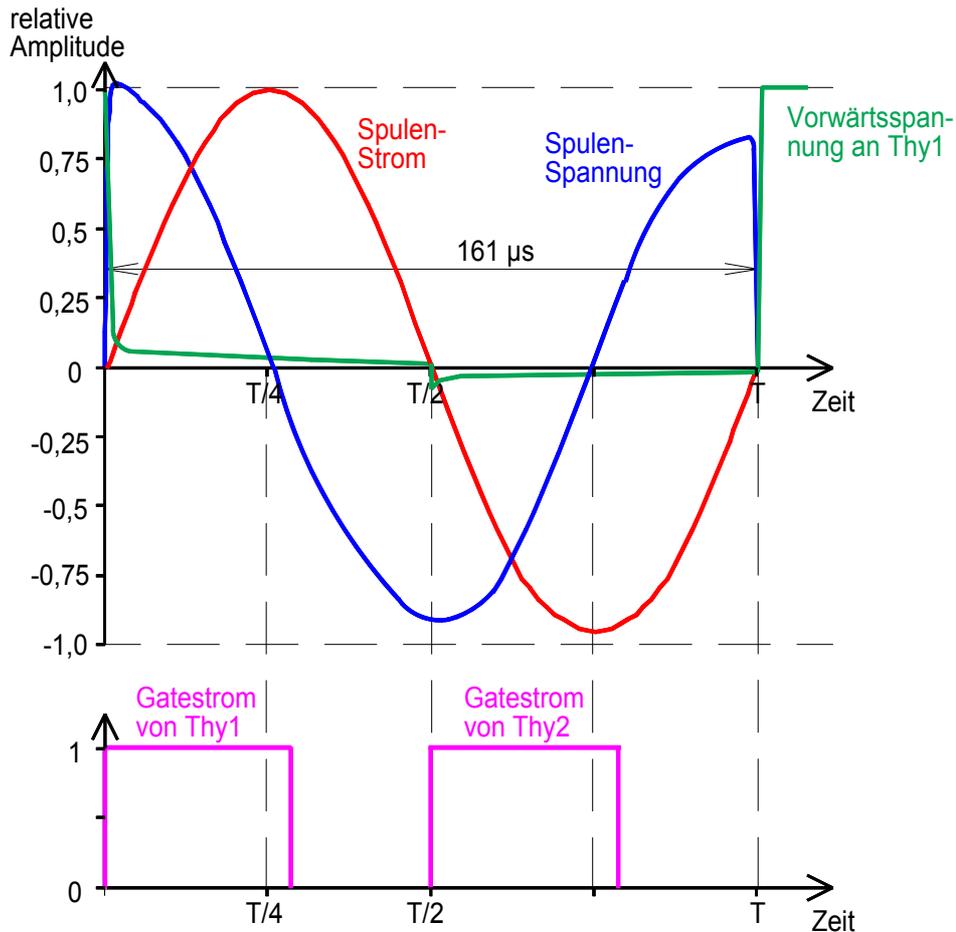
$$T_{vw} = \frac{2 \cdot \pi}{\omega} = 2 \cdot \pi \cdot \sqrt{C_p \cdot L_{sp}} = 2 \cdot \pi \cdot \sqrt{66 \mu F \cdot 10 \mu H} = 161 \mu s \quad \text{Formel 3-15}$$

Jeder der beiden Thyristoren ist für eine Stromhalbwelle leitend, also

$$T_{hw} = \frac{T_{vw}}{2} = 80,5 \mu s \quad \text{Formel 3-16}$$

---

<sup>25</sup> Netzthyristoren: Thyristoren, die für den Einsatz am 50 / 60 Hz Versorgungsnetz entwickelt sind. Solche Thyristoren eignen sich normalerweise nur für Frequenzen bis etwa 100 Hz.



**Abbildung 3-8: Biphasische Vollwelle: Strom- und Spannungsverlauf an der Behandlungsspule  $L_{Sp}$ , Gateströme und Spannungsverlauf am Thyristor Thy<sub>1</sub> (Schaltplan siehe Abbildung 3-7).**

Wie aus Formel 3-16 und der Abbildung 3-8 deutlich wird, darf der Leistungsthyristor in diesem Fall nach dem Stromnulldurchgang maximal eine Freiwerdezeit  $t_q$  von  $T/2$ , also  $80,5 \mu\text{s}$  bis zur vollständigen Sperrung benötigen. Dies liegt am Rande des heute technisch machbaren<sup>26</sup>, ist allerdings auch der Nachweis, dass Magnetstimulatoren mit konventioneller Technik heute durchaus mit optimierter Pulsdauer arbeiten können<sup>27</sup>.

<sup>26</sup> Im P-Stim 160 kommt der Thyristor R1127NC34 der Firma Westcode Semiconductors, UK in seiner Selektierung mit niedrigstem  $t_q$  zum Einsatz.

<sup>27</sup> Dem aufmerksamen Leser ist sicherlich aufgefallen, dass die hier realisierte Halbwellendauer von  $80 \mu\text{s}$  bereits etwas unter dem in Kapitel 3.1.2 angegebenen Optimum von  $100 \mu\text{s}$  (theoretisch) bzw.  $120 \mu\text{s}$  (experimentell) liegt. Der Grund dafür ist, dass der P-Stim 160 zukünftig auch mit Spulen höherer Induktivität arbeiten soll; die hier gerechnete Behandlungsspule mit  $10 \mu\text{H}$  (Formel 3-15) stellt also den unteren Grenzfall dar, mit dem das Gerät noch zuverlässig arbeiten muss (größere Pulslängen sind bei der hier verwendeten Technik generell unkritisch).

### 3.3.3 Lebensdauer

Die Leistungshalbleiter zur Pulsabgabe unterliegen in magnetischen Neurostimulatoren einer extremen Beanspruchung, was in der Praxis leider meistens auch zu einer empfindlich hohen Ausfallrate führt. Um gegen diesen Missstand vorzugehen, sollen hier die wichtigsten Gründe für den Ausfall dieser Komponente genannt und technische Lösungsmöglichkeiten diskutiert werden.

#### *Ionisierende Strahlung*

Wird ein gesperrter Hochspannungsthyristor mit einer Spannung nahe seiner maximalen Sperrspannung  $U_{\text{DRM}}$  bzw.  $U_{\text{RRM}}$  betrieben<sup>28</sup>, zum Beispiel vor der Pulsabgabe bei bereits geladenem Pulscondensator  $C_P$ , so ist das Bauteil in diesem Zustand empfindlich gegen ionisierende kosmische Strahlung. Energiereiche Strahlung kann beim Auftreffen auf den Halbleiter Elektron-Loch-Paare in der Sperrschicht bilden [Kabza94]. Bedingt durch die hohe Feldstärke in der Sperrschicht werden die Ladungsträger beschleunigt und damit an der Rekombination gehindert. Dadurch kommt es zu Teilentladungen im Halbleiter. Bei ausreichender Menge von Elektron-Loch-Paaren kommt es punktuell zu einem Stromfluss durch die Sperrschicht. Diese energiereiche Entladung zerstört den Halbleiter und verursacht einen dauerhaften Kurzschluss.

Dieses Phänomen tritt rein statistisch über die Zeit auf und hängt maßgeblich von der Feldstärke des elektrischen Feldes innerhalb des Halbleiters, nicht aber von seiner Temperatur ab. Neben Thyristoren sind auch GTO, Dioden und andere Hochspannungshalbleiter betroffen [Zeller94].

Beim Design des Leistungskreises eines Magnetstimulators kann ein Bauteilausfall durch kosmische Strahlung nicht verhindert werden<sup>29</sup>, jedoch kann die Wahrscheinlichkeit durch mehrere Maßnahmen gesenkt werden.

---

<sup>28</sup>  $U_{\text{DRM}}$ : repetitive peak off-state voltage;  $U_{\text{RRM}}$ : repetitive peak reverse voltage

<sup>29</sup> Eine Abschirmung dieser energiereichen Strahlung ist praktisch nicht möglich; im Versuch zeigte sich auch eine Stahlbetondecke von 2,5 m über dem Halbleiter als nur bedingt wirksam (vgl. [Zeller94]).

Zunächst sollte die Betriebsspannung so niedrig wie möglich gewählt werden, da die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Defekts exponentiell von der Spannung abhängt:

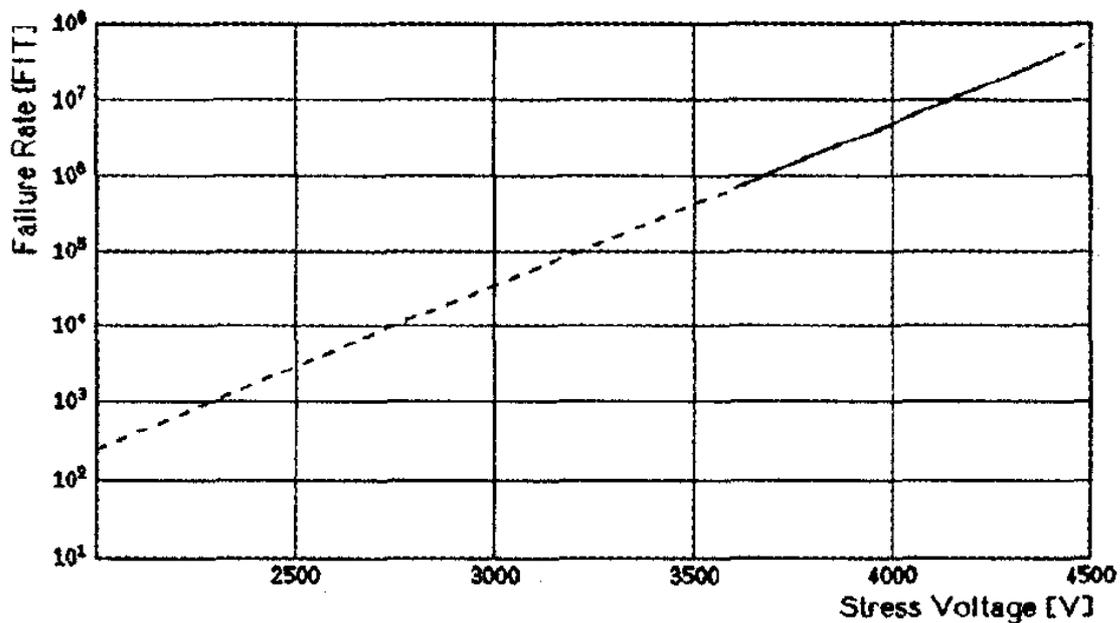


Abbildung 3-9: Häufigkeit eines Halbleiterdefekts (in FIT = failures in time unit) in Abhängigkeit von der anliegenden Spannung (aus [Kabza94]).

Diese „Optimierung“ ist natürlich nur begrenzt möglich, da zur Wahrung der wichtigsten Geräteparameter (maximale Pulsenergie, Pulsdauer) andere Komponenten des Leistungskreises angeglichen werden müssen, sobald die Maximalspannung verringert wird. Dies ist sinnvoll nur in einem gewissen Rahmen möglich

Als weitere Möglichkeit kann ein Bauteil mit höherer Nennspannung ausgewählt werden. Diese Überdimensionierung hat wie auch die Absenkung der Betriebsspannung ein verringertes E-Feld in der Sperrschicht des Halbleiters und damit ein verringertes Ausfallrisiko zur Folge.

Und zuletzt ist es sinnvoll, den Halbleiter nur auf hohe Spannung zu beanspruchen, wenn es unbedingt nötig ist. Im Falle des Forschungsstimulators P-Stim 160 wurde ein Standby-Betrieb implementiert, wodurch der Hochspannungsteil des Stimulators nach einer fest eingestellten Zeit der Inaktivität spannungsfrei geschaltet wird. Dies geht nicht zu Lasten des Benutzers, da der gesamte Niederspannungsteil des P-Stim 160 im Betrieb bleibt. Dadurch bleiben alle Einstellungen vorhanden; sobald der Benutzer das System wieder aktiv schaltet, ist der Leistungsteil innerhalb kürzester Zeit wieder einsatzbereit. Durch diese Maßnahme kann das statistische Ausfallrisiko für die Pulsschalter extrem verringert werden; nebenbei werden auch die übrigen Hochspannungskomponenten geschont, und die Energieaufnahme des Gesamtsystems verringert sich etwas.

### ***Verschleiß durch thermische Belastung***

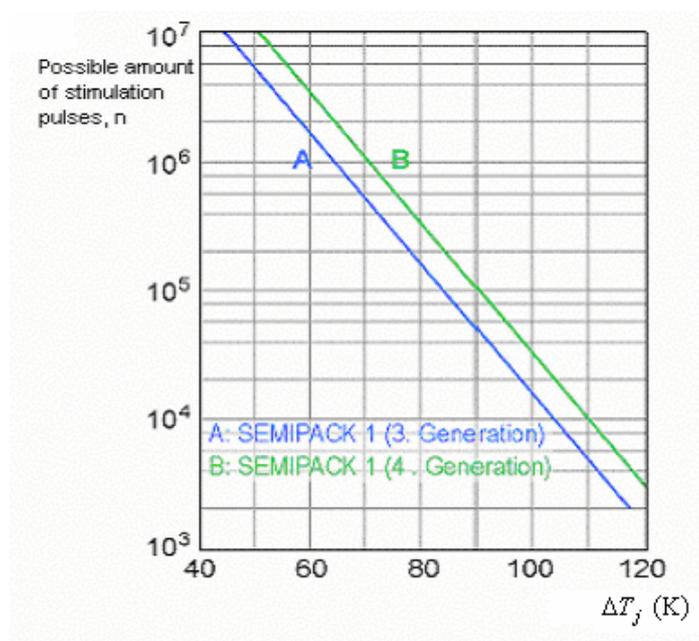
Obwohl der Durchgangswiderstand der Leistungsschalter gering ist, entstehen im Pulsbetrieb natürlich elektrische Verluste, die zu einer Erwärmung des Halbleitermaterials führen. Das Tastverhältnis der Pulsschalter ist sehr gering; die gesamte Erwärmung je Reizpuls fällt in der Pulsdauer  $T$  an, die je nach Topologie des Leistungskreises variiert und im Falle des P-Stim 160 bei etwa  $80 \mu\text{s}$  für eine biphasische Halbwelle liegt (vgl. Formel 3-16).

Aufgrund der Kürze der Zeit erwärmt sich zunächst nur das Halbleitermaterial, das die Wärmeenergie anschließend an das Bauteilgehäuse und von dort an Kühlkörper und Umgebung abgibt.

Durch diese thermische Impulsbelastung kommt es zu einer mechanischen Belastung des Bauelements, da sich das Halbleitermaterial mit jedem abgegebenen Stimulationspuls wieder gegenüber dem Gehäuse ausdehnt.

Dieses Problem ist bekannt, und teilweise existieren auch Herstellerdaten bezüglich der zu erwartenden Lebensdauer im Pulsbetrieb. Für den im P-Stim 160 verbauten Thyristor existieren leider keine solchen Daten, doch lässt sich ein Vergleich zu den Daten anderer Leistungsthyristoren ziehen, wenn man unterstellt, dass sich der Zusammenhang zwischen Pulsbelastung und Lebensdauer qualitativ ähnlich verhält.

Die folgende Abbildung gibt die Lebensdauer-Erwartung einer Baureihe von Thyristoren der Firma Semikron<sup>30</sup> im Pulsbetrieb wieder:



**Abbildung 3-10: Temperaturhub des Halbleitermaterials  $\Delta T_j$  und Zahl der erzielbaren Stimulationspulse  $n$  [Grafik zur Verfügung gestellt von der Firma Semikron International GmbH, Deutschland].**

<sup>30</sup> Semikron International GmbH, Deutschland

Die Abbildung gibt gut erkennbar wider, dass die Lebensdauer des Halbleiters exponentiell ansteigt, wenn der Temperaturhub des Halbleiters im Pulsbetrieb verringert wird. Da hier die Absoluttemperatur des Halbleitermaterials keinen Einfluss hat, wird klar, dass man dem Problem nicht mit einer zusätzlichen Kühlung begegnen kann.

Dies spricht sehr dafür, die elektrischen Verluste in diesem Bauteil im Interesse der Lebensdauer zu minimieren, auch wenn der Aufwand dafür rein energetisch betrachtet zu hoch erscheint.

Am wirkungsvollsten ist hierfür natürlich eine stärkere Dimensionierung des Hochspannungsschalters. Dadurch kann - eine geeignete Bauteilwahl vorausgesetzt - zweierlei erreicht werden. Zum einen liegen der elektrische Widerstand und damit der Wärmeeintrag bei einem solchen Bauteil niedriger, und zum anderen verteilt sich diese Verlustenergie auf eine größere Masse an Halbleitermaterial. Beide Effekte verringern den Temperaturhub im Pulsbetrieb und sorgen damit bei repetitiver Belastung für eine deutlich verlängerte Lebensdauer der Komponente.

Der Dimensionierung der Leistungshalbleiter sind nach oben hin natürlich Grenzen gesetzt, sowohl durch die Bauteilkosten als auch durch den steigenden Einbauaufwand und die Baugröße (der gesamte Aufbau muss in einem Tischgerät Platz finden). Der P-Stim 160 arbeitet mit Scheibenthyristoren im Durchmesser 74 mm, die in einen gewichts- und platzoptimierten Spannblock montiert sind.



**Abbildung 3-11: Leistungsthyristoren und Spannvorrichtung des Forschungsstimulators P-Stim 160.**

Ein weiteres Problem ist die Tatsache, dass es normalerweise keine Herstellerangaben darüber gibt, wie hoch der ohmsche Widerstand eines Leistungshalbleiters im Pulsbetrieb tatsächlich liegt. Zwar sind Daten für den Gleichstromfall und zumeist auch für den Betrieb bei Netzfrequenz verfügbar, doch kann aus diesen Daten nicht zuverlässig auf die hier vorliegende Anwendung geschlossen werden, bei der die Frequenz um den Faktor 100 höher liegt als Netzfrequenz und bei der Stromstärken erreicht werden, die das Bauteil nur im Pulsbetrieb mit niedriger Tastfrequenz ertragen kann. Auch die Hersteller selbst verfügen im Normalfall nicht über solche Daten, so dass eigene Messungen nötig sind, die eine quantitative Abschätzung der elektrischen Verluste und somit auch eine Vergleichsmöglichkeit zwischen verschiedenen Bauteilen ermöglichen. Wie diese Verluste messtechnisch erfassbar sind, und ob die Möglichkeit besteht, diese Verluste durch eine optimierte Ansteuerstrategie noch zu senken, ist im folgenden Kapitel beschrieben.

### 3.3.4 Verluste

Wie im vorhergehenden Abschnitt bereits beschrieben, sind die Verluste in den Leistungsschaltern eines magnetischen Neurostimulators nicht nur für den Energiehaushalt des Systems interessant, sondern ihre Minimierung spielt primär eine herausragende Rolle in der Erhöhung der Zuverlässigkeit dieses stark beanspruchten Bauelements.

#### *Erfassung der Verluste*

Die elektrischen Verluste in einem Halbleiter (hier dem Pulsthyristor) verhalten sich nicht ohmsch, es gibt also keinen linearen Zusammenhang zwischen Strom und Spannung an diesem Bauteil. Auch spielt im Gegensatz zu einem ohmschen Widerstand die Zeit hier eine wichtige Rolle; da Leistungsthyristoren wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben relativ langsame Schaltzeiten haben, sind bei Schaltvorgängen mit zunehmender Geschwindigkeit auch steigende Bauteilverluste zu erwarten.

Der Verlust in einem nicht ohmschen Widerstand berechnet sich zu

$$E_v = \int_0^{\tau} P(t) dt = \int_0^{\tau} U(t) \cdot I(t) dt \quad \text{Formel 3-17}$$

mit  $\tau$  als der gesamten Dauer des Strompulses.

Der Verlauf von  $I(t)$  lässt sich (unter Vernachlässigung der Dämpfung<sup>31</sup>) über die Energiegleichung für den Schwingkreis berechnen (vgl. z.B. Formel 3-11). Der Verlauf von  $U(t)$  hingegen ist nicht genau bekannt. Er hängt nicht nur vom momentanen Stromfluss ab, sondern von verschiedenen Faktoren wie z.B. Anstiegsgeschwindigkeit des Stroms, Gatestrom oder der momentanen Sperrschichttemperatur. Für die Pulsbeanspruchung, die die Leistungsthyristoren in einem magnetischen Neurostimulator erfahren, existieren auch bei den Bauteilherstellern selbst normalerweise keine Daten oder Simulationsparameter.

Der einzige Weg zu einer Abschätzung der tatsächlichen Verluste  $E_v$  ist daher eine messtechnische Erfassung der Spannung  $U(t)$  an den Bauteilanschlüssen während der Abgabe eines Strompulses.

Hier stößt man zunächst auf ein messtechnisches Problem: Die zu erfassende Spannung  $U(t)$  am Pulsschalter ist bis unmittelbar vor der Pulsabgabe sehr hoch, sie entspricht dabei genau der Spannung am Pulskondensator  $C_p$ , der beim Forschungsstimulator P-Stim 160 auf bis zu 2,2 kV aufgeladen sein kann. Unmittelbar nach Beginn der Zündung wird das Bauteil leitend, und die Messspannung  $U(t)$  sinkt um mehrere Größenordnungen auf die Vorwärtsspannung des Thyristors im durchgeschalteten Betrieb. Diese interessierende Spannung, die bei dieser Anwendung in der Praxis etwa im Bereich 1 – 20 V liegt, gilt es innerhalb von wenigen Mikrosekunden nach Beginn der Pulsabgabe mit hoher Genauigkeit und guter Auflösung zu erfassen. Außerdem sei bemerkt, dass bei diesem Vorgang sowohl das Anoden- wie auch das Kathodenpotenzial springen, so dass zur Spannungserfassung eine symmetrische, differenzielle Messung nötig ist. Zur Datenerfassung soll nach Möglichkeit ein handelsübliches Oszilloskop zum Einsatz kommen.

Es ist offensichtlich, dass ein Oszilloskop, das in einem Messbereich bis 2,2 kV (Spannung vor dem Puls) arbeitet, die interessierende Messspannung, die bei etwa 1 – 20 V erwartet wird, nicht mehr ausreichend gut auflösen kann.

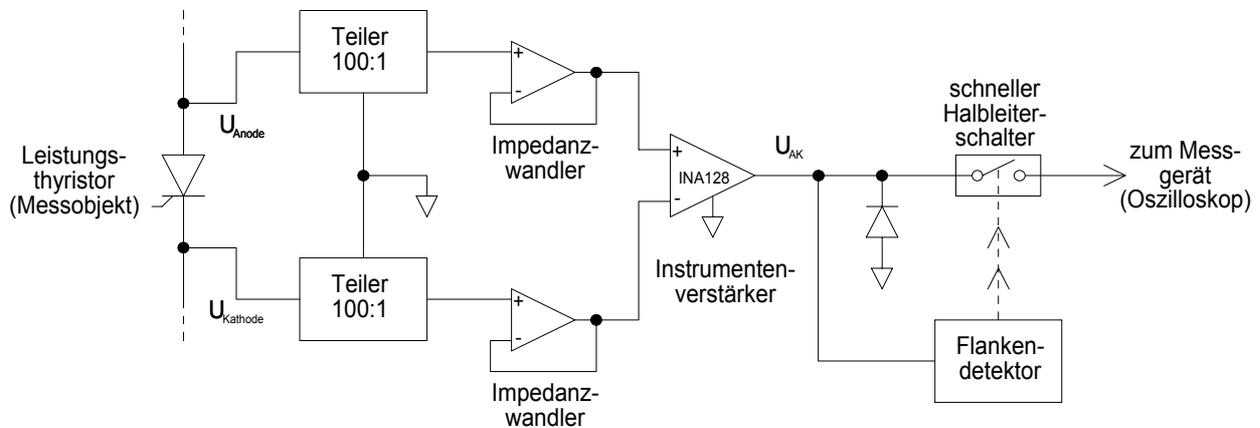
Ebenso wenig kann man den Messbereich auf z.B. 20 V festlegen, da die Eingangsverstärker des Messgeräts vor dem Puls übersteuert werden und mit Beginn des Strompulses zu lange brauchen, um wieder zuverlässige Messwerte zu liefern, denn das Einschwingen solcher Verstärker dauert im Normalfall einige Mikrosekunden, das gesamte Zeitfenster für die Messung ist aber im Fall des P-Stim 160 nur 80  $\mu$ s lang (Dauer der Stromhalbwelle, vgl. Formel 3-16).

Aus diesen Gründen wurde entschieden, das Oszilloskop auf den niedrigen Messbereich einzustellen, um eine maximale Auflösung der Messwerte zu erreichen, und es dann erst zu Beginn der Pulsabgabe synchronisiert an die Messpunkte zu schalten. Dieses Messkonzept kam in [Slu-

---

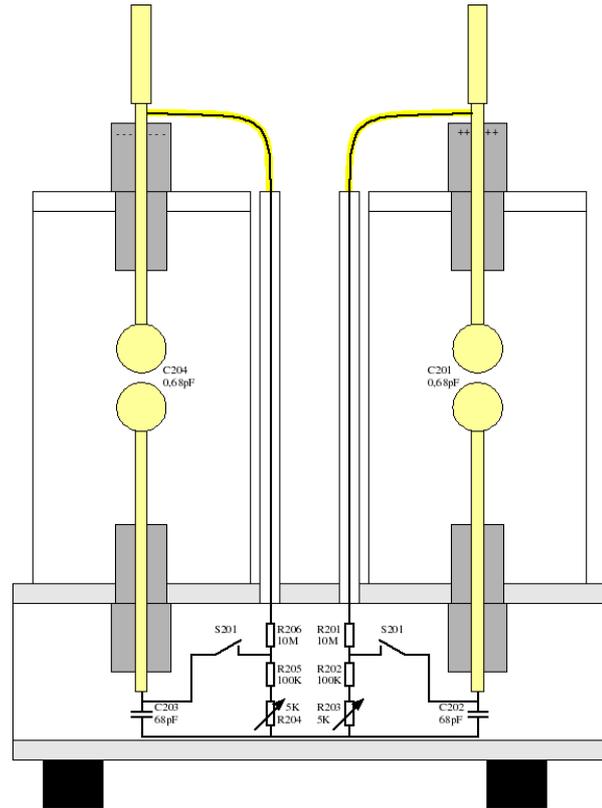
<sup>31</sup> Die Dämpfung des Leistungskreises eines magnetischen Neurostimulators kommt zu einem Teil auch durch die Verluste im behandelten Gewebe der Zielperson zustande. Da diese Komponente extrem stark von der Form der Behandlungsspule und dem Ort der Applikation abhängt, wird sie üblicherweise für Optimierungszwecke vernachlässigt, da sie das Ergebnis ohnehin nicht maßgeblich beeinflusst.

sarczyk03] erstmals zum Einsatz und wurde dann im Rahmen der Arbeit [Ehrensberger05] verfeinert und weiterentwickelt. Die folgende Abbildung gibt den Messaufbau schematisch wieder:



**Abbildung 3-12: Messkonzept zur Erfassung der Durchgangsspannung eines Hochspannungshalbleiters.**

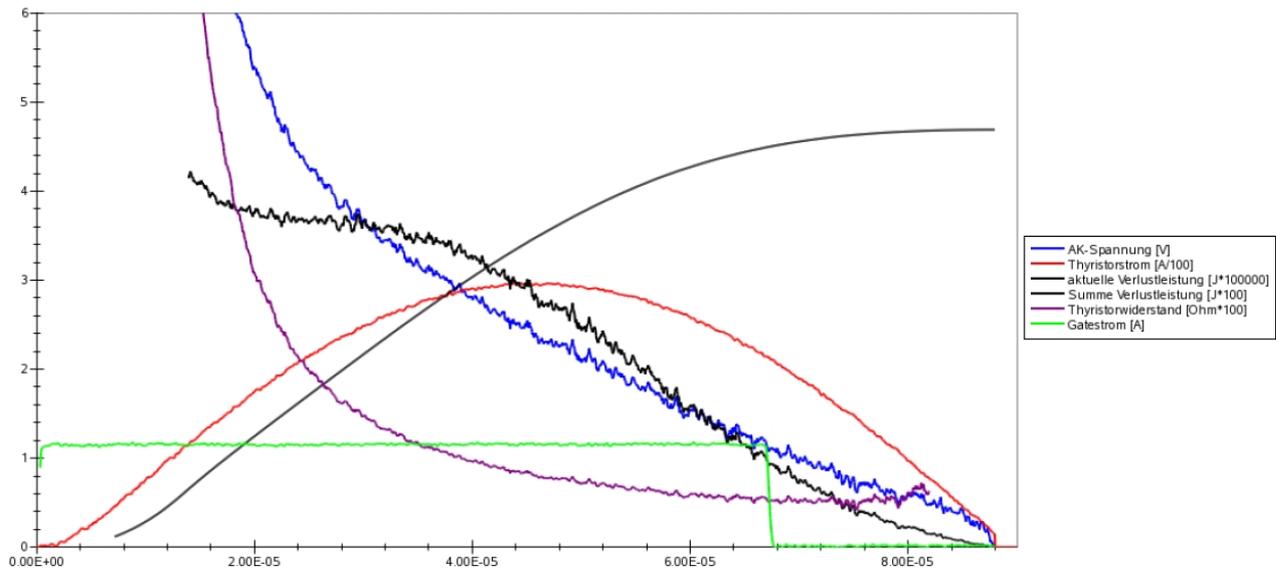
Wie in Abbildung 3-12 zu sehen ist, wird die Spannung an den Arbeitskontakten des Hochspannungshalbleiters (hier: Anode und Kathode eines Thyristors) zunächst um den Faktor 100 heruntergeteilt, um die nachfolgenden Baugruppen nicht zu überlasten. In [Slusarczyk03] kamen hier noch resistive Teiler zum Einsatz (für die geforderte differenzielle Messung werden zwei separate Teiler benötigt), die in [Ehrensberger05] dann aufgrund des noch besseren dynamischen Verhaltens durch zwei kapazitive Messteiler ersetzt wurden. Diese kapazitiven Teiler besitzen ebenfalls einen Teilerfaktor von 100, die Spannungsfestigkeit beträgt aus Sicherheitsgründen 7 kV. Der Hochspannungsweig jedes Teilers wurde als Kugelkondensator realisiert, der Kugelabstand ist zwecks genauer Abstimmung des Teilerfaktors über ein Gewinde verstellbar. Um Störungen durch externe Felder so weit wie möglich zu unterbinden, wurde der gesamte kapazitive Teiler in jeweils einem geerdeten Kupferzylinder aufgebaut.



**Abbildung 3-13: Kapazitiver Teiler zur Erfassung von Hochspannungen (2-kanalige Ausführung mit resistiver Abgleichmöglichkeit); realer Aufbau und Ersatzschaltbild.**

Das Herzstück der Schaltung aus Abbildung 3-12, ein schneller Instrumentenverstärker vom Typ INA128 bildet aus den separat erfassten Spannungen an Anode und Kathode die eigentliche Messspannung  $U_{AK}$ . Aufgrund seiner extrem hohen Slewrate von  $4 \text{ V}/\mu\text{s}$  ist dieser Instrumentenverstärker in der Lage, den gesamten Verlauf der Spannung am Leistungshalbleiter mit minimaler Verzögerung zu erfassen. Die nachfolgenden Baugruppen detektieren einen schnellen Abfall der Messspannung (Indikator für den Beginn der Pulsabgabe) und schalten daraufhin die Messspannung  $U_{AK}$  an den Eingang des angeschlossenen Oszilloskops. Wird diese Messspannung nach Ende der Stromhalbwelle negativ, so wird die Spannung mittels einer Clamp-Diode auf etwa  $-0,3 \text{ V}$  beschränkt.

Abbildung 3-14 zeigt einen so gemessenen Verlauf der Durchgangsspannung an einem Leistungthyristor. Grün dargestellt ist der Gatestrom (Zündstrom) des Thyristors, der im vorliegenden Fall konstant  $1,2 \text{ A}$  beträgt. Ein bereits leitender Thyristor muss keinen weiteren Gatestrom erhalten, daher wird dieser Strom kurz nach Erreichen des maximalen Anoden-Kathodenstroms wieder gesperrt. In dieser Grafik ist deutlich zu erkennen, dass der Widerstand des Thyristors (violett) kaum vom geführten Strom abhängt. Vielmehr benötigt das Bauteil einige Zeit, um vollständig in den leitenden Zustand überzugehen. Daher sind besonders in der Anfangsphase mit steigendem Anoden-Kathodenstrom die Verluste im Thyristor überproportional hoch.



**Abbildung 3-14: Durchlassspannung des Pulsthyristors R1127NC34 (Westcode Semiconductors, UK) bei 200 V Stimulationsspannung, Spitzenstrom ca. 300 A.**

Mit dem Wissen um die Vorwärtsspannung des Thyristors (blau) hat man nun die nötigen Daten zur Hand, um mittels Formel 3-17 die Verluste im Halbleiter je Strompuls zu berechnen. Damit ist auch ein quantitativer Vergleich zwischen unterschiedlichen Bauteilen möglich.

### **Optimierte Ansteuerschaltung**

Mit diesem Werkzeug für eine präzise Verlustmessung können auch verschiedene Ansteuerstrategien für ein und dasselbe Bauteil evaluiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Versuche angestellt, ob sich die Verluste im Pulsthyristor unter Umständen durch eine geänderte Ansteuerung positiv beeinflussen lassen.

Ein Thyristor wird dadurch in den leitenden Zustand gebracht, dass über das Gate Ladungsträger in die Sperrschicht eingebracht werden. Dieser initiale Stromfluss verstärkt sich – bedingt durch die Bauart des Thyristors – selbst, und ausgehend von der Gatestruktur wird die gesamte Halbleitertablette (Scheibenththyristor) leitend.

Wenn man nun – so der Ansatz – in der Frühphase des Zündvorgangs mehr Ladungsträger in die Sperrzone einbringt, so könnte das dazu führen, dass der Thyristor schneller in den niederohmigen Zustand übergeht. Dies würde, im Vergleich zu Abbildung 3-14, zu einem schnelleren Absinken der Durchlassspannung und damit zu insgesamt niedrigeren Bauteilverlusten führen.

Mehr Ladungsträger in der Sperrschicht bedeuten einen erhöhten Gatestrom für den Thyristor. Dies ist praktikabel, solange die Gatestruktur durch den höheren Strom nicht thermisch geschädigt wird. Für den im P-Stim 160 verwendeten Thyristor des Typs R1127NC36<sup>32</sup> wird ein nominaler Gatestrom von 1 A für die Zündung des Bauteils angegeben. Dies bezieht sich jedoch auf

<sup>32</sup> Westcode Semiconductors, UK

Standardanwendungen bei Netzfrequenz; da der Leistungskreis des Forschungsstimulators deutlich schneller ist, sind auch die Gateimpulse für die Zündung entsprechend kürzer, die Zeitdauer entspricht im Optimalfall der ansteigenden Flanke einer Stromhalbwellen, also etwa  $40 \mu\text{s}$  (vergleiche Formel 3-16). Das Datenblatt des Thyristors gibt bereits Aufschluss über die thermische Belastbarkeit der Gatestruktur, der Zündstrom darf bei der genannten Zünddauer durchaus auf 8 A angehoben werden. Dieser Spielraum wurde im Rahmen von verschiedenen Messreihen auch voll ausgeschöpft.

Leider brachte die Modifikation des Gatestroms nicht die erhoffte Verbesserung im Schaltverhalten; anfänglich vielversprechende Versuche an Leistungsthyristoren im Modulgehäuse [Slusarczyk03] ließen sich an Scheibenthristoren nicht reproduzieren [Ehrensberger05].

Daraus lässt sich folgern, dass die geschwindigkeitsrelevanten Vorgänge beim Einschalten des Thyristors primär von der Ausbreitungsgeschwindigkeit der leitenden bzw. sperrenden Areale in der Übergangsschicht des Halbleiters abhängen, also bereits durch dessen physikalischen Parameter festgelegt werden. Die quantitative Menge der Ladungsträger, die über das Gate eingebracht werden, spielt offensichtlich für die Ausbildung der leitfähigen Zone keine entscheidende Rolle.

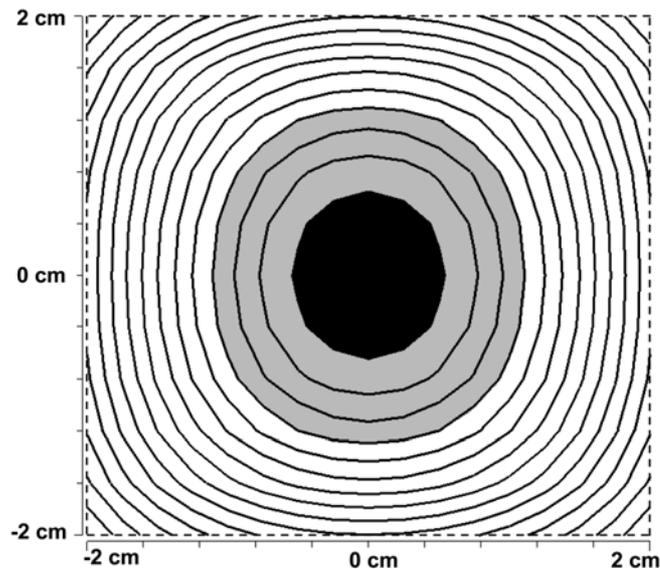
## 3.4 Präzision der applizierten Energie

### 3.4.1 Medizinischer Hintergrund

Eine genaue Dosierung der über die Behandlungsspule abgegebenen Energie ist für eine zielgenaue Applikation der Magnetstimulation von entscheidender Bedeutung. Speziell bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) möchte der Anwender oft kleinste Strukturen auf der Oberfläche des Gehirns zuverlässig und reproduzierbar reizen, ohne auch das umliegende Nervengewebe zu aktivieren [Wendicke01].

Schwankt nun die abgegebene Feldenergie von Puls zu Puls leicht, so hat dies eine starke Auswirkung auf die Größe des so genannten *hot spot*, also des überschwellig gereizten Areals auf der Gehirnoberfläche [Zantow02]. Diese Schwankung kann eine Varianz in den Versuchsergebnissen verursachen, die – sofern sie überhaupt erkannt wird – mit großem statistischem Aufwand und einer wiederholten „Abtastung“ der fokussierten Gehirnregion korrigiert werden muss.

Die folgende Abbildung verdeutlicht grafisch den Zusammenhang zwischen dem Stimulator-Output und der Größe des *hot spot* auf der Gehirnoberfläche. Dabei entspricht der schwarz eingefärbte Kernbereich dem gewünschten Zielareal (hier: 12 mm Durchmesser). Jede weitere Linie visualisiert den Flächenzuwachs des überschwellig stimulierten Areals bei einem Intensitätssprung des Geräteoutputs von + 1,8 %. Der grau eingefärbte Bereich entspricht also dem *hot spot*, der sich aus einem Intensitätsfehler von + 5,4 % gegenüber dem Sollwert ergibt.



**Abbildung 3-15: Größe und Ausbildung der überschwellig stimulierten Gehirnoberfläche 20 mm unterhalb des Zentrums der Behandlungsspule, in Abhängigkeit von der Energieabgabe des Gerätes (aus [Zantow02]) . Simulation mit der numerischen Feldrechenumgebung MAFIA<sup>33</sup>. Schwarz: beabsichtigter Zielbereich; jede weitere Linie entspricht einer Intensitätssteigerung im Geräteoutput um + 1,8 %.**

Eigene Tests haben gezeigt, dass die Energieabgabe kommerzieller Geräte bisweilen Schwankungen von mehreren Prozent unterliegt<sup>34</sup>, was die Fläche des überschwellig stimulierten Gehirnareals mehr als verdoppeln kann<sup>35</sup>.

Der Grund dieser teils unbefriedigenden Geräteleistung ist in der technischen Komplexität des Problems zu suchen. Es ist schwierig, eine präzise Regelung der Hochspannung am Puls-kondensator zu realisieren, wenn die Ladeschaltung gleichzeitig in der Lage sein soll, die Kondensatorladung schnell zu verändern. Dass eine solche Lösung trotzdem ohne großen technischen Aufwand möglich ist, zeigt das folgende Kapitel.

<sup>33</sup> MAFIA: MAxwell Finite Integration Algorithm, Firma CST GmbH, Deutschland.

<sup>34</sup> Ein im Rahmen dieser Arbeit vermessenes Gerät Modell Magstim 200 (The Magstim Company, UK) zeigte unter bestimmten Voraussetzungen Ausgangsspannungs-Schwankungen von 5 - 8 %.

<sup>35</sup> [Zantow02]

### 3.4.2 Technische Realisierung

Zunächst soll der schematische Ladekreis eines konventionellen Magnetstimulators kurz dargestellt werden:

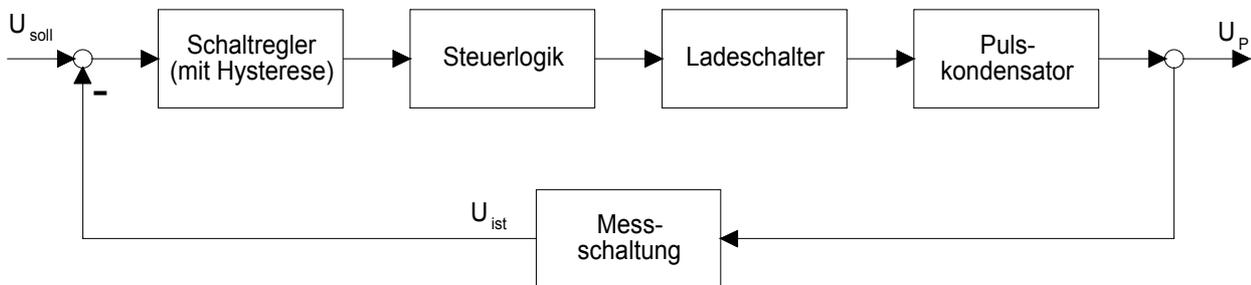


Abbildung 3-16: Regelkreis der Spannung am Puls-kondensator.

Vorausgesetzt, die Erfassung der Spannung  $U_P$  am Puls-kondensator erfolgt mit ausreichender Genauigkeit, verbleibt noch die Hysterese des Schaltreglers selbst. Und genau diese Schalthysterese ist es, die bei vielen magnetischen Neurostimulatoren zu einer Varianz der Ausgangsleistung führt (je nachdem, ob sich das Gerät zum Zeitpunkt der Pulsanforderung gerade kurz vor oder nach einer Ladeaktivität befindet). Es gilt also, diese Hysterese so weit wie möglich zu verkleinern, ohne dabei den Regelkreis zu destabilisieren.

Es ist offensichtlich, dass die im Regelkreis vorhandenen Verzögerungsglieder bei jeder Nachladung oder Entladung des Puls-kondensators ein Überschwingen herbeiführen werden, da die gemessene Spannung am Reglereingang  $U_{ist}$  dem Ist-Zustand am Puls-kondensator stets naheilt (Verzögerung durch den Block *Messschaltung*, in dem z.B. Hochspannungsteiler und Verstärker vorhanden sind). Und ab dem Zeitpunkt, an dem der Regler das Erreichen der Sollspannung bemerkt hat und die Nachladung beendet, sorgen Verzögerungsglieder in der Kette *Schaltender Regler - Steuerlogik - Ladeschalter* dafür, dass die Spannung  $U_P$  bis zur Beendigung der Ladeschalteraktivität noch weiter überschwingt.

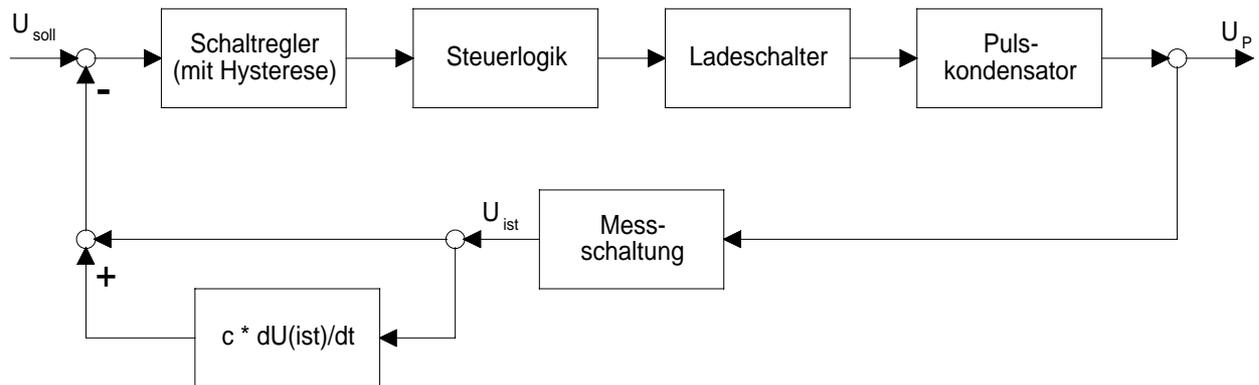
Da diese Verzögerungsglieder bereits durch die Schaltungstopologie und die Bauteilwahl festgelegt sind und sich nicht mit der Zeit ändern, bietet sich eine geänderte Reglerstruktur mit prediktivem Verhalten an. Das bedeutet, dass der neue Hochspannungsregler frühzeitig erkennen soll, wann der optimale Zeitpunkt für eine Beendigung der Ladeaktivität gekommen ist, so dass inklusive aller Verzögerungen die Ladeschalter die Nachladung in genau dem Moment beenden, an dem der Puls-kondensator den vom Bediener angeforderten Sollwert erreicht hat.

Erreicht wird dieses Verhalten beim Forschungsstimulator durch die Implementierung einer PD-Reglerstruktur. Das bedeutet, dass der Regler neben dem aktuell erfassten Messwert (Proportionalanteil P) auch die Rate der Änderung (Differentialanteil D) mit in seine Schaltcharakteristik

einbezieht. Dafür wird der Differentialanteil gewichtet und vor dem eigentlichen Schaltregler zur Messspannung  $U_{ist}$  hinzuaddiert:

$$U_{ist,reglereingang} = U_{ist} + c \cdot \frac{\partial U_{ist}}{\partial t} \quad \text{Formel 3-18}$$

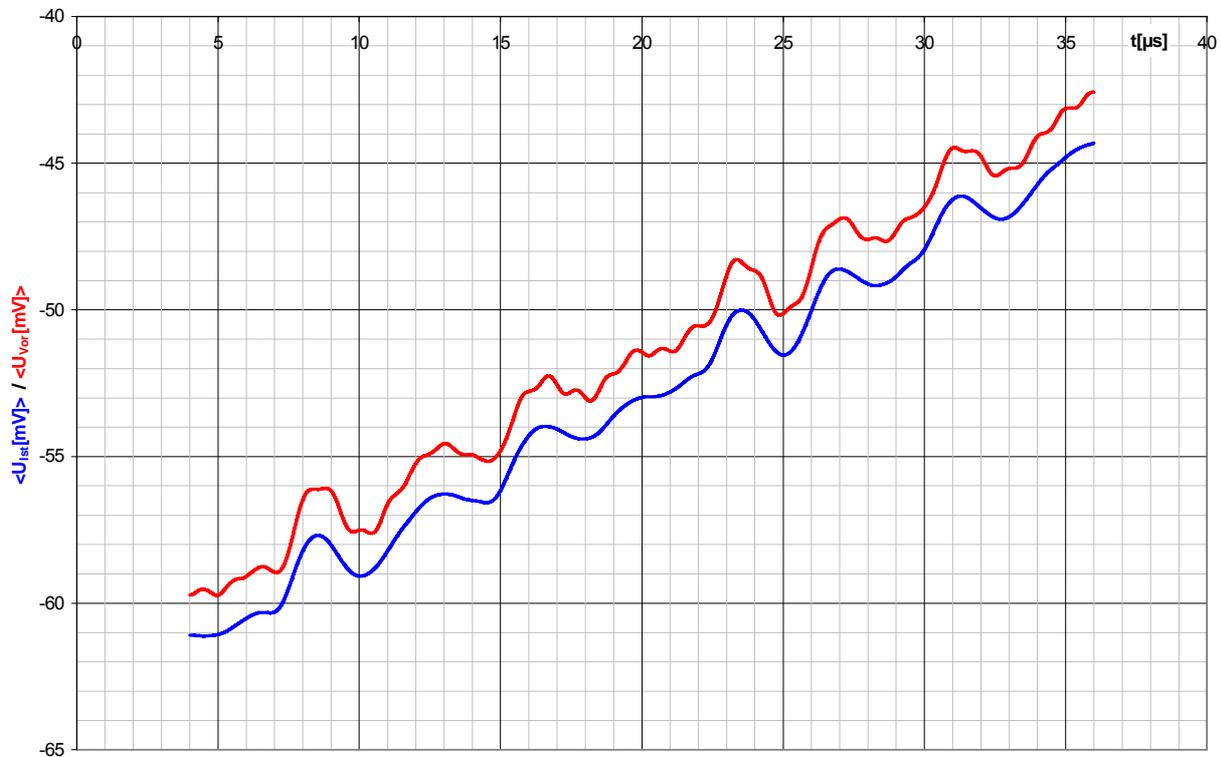
Der modifizierte Regelkreis sieht nun folgendermaßen aus:



**Abbildung 3-17: Regelung der Stimulationsspannung mittels PD-Regelstruktur.**

Der Gewichtungsfaktor  $c$  wird nun dazu benutzt, den Vorhalt des Schaltreglers so zu justieren, dass dadurch die gesamten Verzögerungen im Regelkreis neutralisiert werden. Die Auslegung und Dimensionierung der PD-Regelschaltung wird in [Kotyczka03] beschrieben, wo auch die experimentellen Versuche zur Parameteroptimierung zu finden sind. In dieser Arbeit wurde als nötige Vorhaltezeit für den Regler ein Wert von etwa  $3 \mu\text{s}$  ermittelt.

Eine geeignete Auslegung der Reglerparameter (insbesondere des Gewichtungsfaktors  $c$ ) führte letztendlich zu folgendem Ergebnis am Eingang des Schaltreglers (Messung während eines Ladevorgangs im Forschungsstimulator P-Stim 160):



**Abbildung 3-18: Messwert für die heruntergeteilte Spannung des Pulscondensators vor ( $U_{ist}$ ) und nach der Korrektur durch Addition eines differentiellen Anteils (Vorhaltespannung  $U_{vor}$ ) [Kotyczka03].**

In Abbildung 3-18 ist zu erkennen, dass die Vorhaltespannung  $U_{vor}$ , die zusätzlich zur Messspannung den geglätteten und gewichteten Gradienten enthält, dieser gegenüber in etwa einen Vorhalt von  $3 \mu s$  bietet. Wird nun diese Vorhaltespannung als Vergleichskriterium für die vom Benutzer eingestellte Sollspannung  $U_{soll}$  gewählt (wie im Reglerkonzept in Abbildung 3-17 angedeutet), so werden die im Regelkreis befindlichen Verzögerungen komplett ausgeglichen. Die Hysterese des Schaltreglers kann nun wesentlich kleiner gewählt werden, da bei Nach- oder Entladung des Pulscondensators praktisch kein Überschwingen der Condensatorspannung mehr auftritt.

Somit musste die Geschwindigkeit der Ladeschaltung nicht zu Gunsten der Genauigkeit reduziert werden. Der P-Stim 160 zeichnet sich daher sowohl durch eine überlegene Präzision der Spannungsregelung (Genauigkeit etwa  $\pm 0,3 \%$ ) als auch durch eine hohe Regelgeschwindigkeit aus; das Gerät ist im repetitiven Betrieb (Pulsfrequenz 30 Hz) in der Lage, zwischen zwei einzelnen Stimulationspulsen die Intensität um bis zu 50 % zu verändern.

Eine hohe Änderungsrate ist beispielsweise wünschenswert, wenn das Stimulationssystem selbst wieder Teil eines Regelkreises ist, wie z.B. bei der kontrollierten Auslenkung von Gliedmassen

durch periphere Magnetstimulation (rPMS) mit gleichzeitiger Lagerückmeldung des bewegten Körperteils. In Abbildung 3-19 ist das Schema einer solchen Anwendung zu sehen, die beispielsweise im Reha-Bereich zum Einsatz kommt. In einem solchen Regelkreis ist es wichtig, dass der Aktor (hier der magnetische Neurostimulator, der den Unterarmbeuger ansteuert) seinen Ausgang extrem schnell verändern kann, damit kein Überschwingen der geregelten Größe (hier: Auslenkung des Unterarms) oder sogar eine Instabilität auftritt.

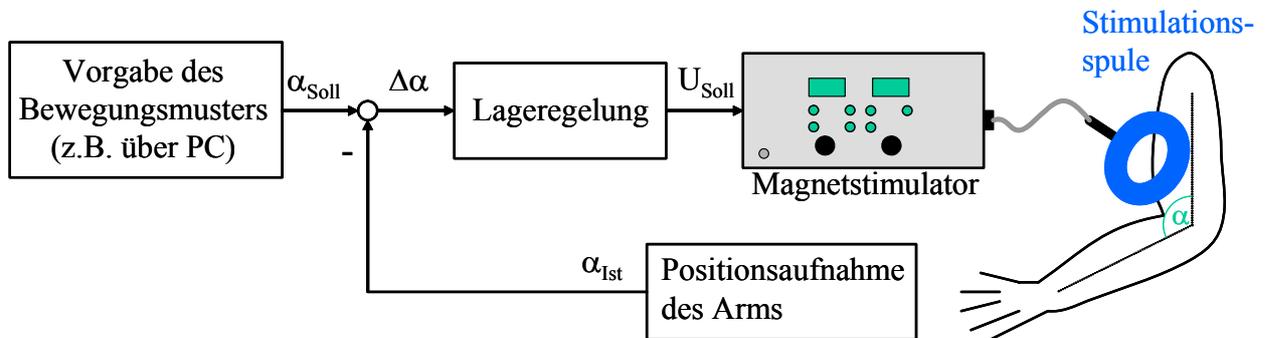


Abbildung 3-19: Lagegeregelte Bewegung eines Unterarms mittels eines Magnetstimulators in einem geschlossenen Regelkreis.



## 4 Optimierung des Strom-Zeitverlaufs

Bereits im Kapitel 3.1.2 *Optimierung der Reizwirkung der Pulsquelle* wurde angedeutet, dass die Suche nach der optimalen Strompulsform für die magnetische Nervenreizung vermutlich noch nicht an ihrem Ende angelangt ist. Technologische Schwierigkeiten beschneiden die Freiheiten beim Entwurf neuer Schaltungstopologien für den pulserzeugenden Leistungskreis (z.B. maximale Spannungen, Ströme und Stromsteilheiten), und der hohe Entwicklungs- und Kostenaufwand sorgen mit dafür, dass bisher keine groß angelegten Versuchsserien zur Untersuchung weiterer Pulsformen durchgeführt wurden.

Dabei wurde die große Bedeutung einer optimierten Pulsform (Strom-Zeitverlauf des Spulenstroms) im 3. Kapitel bereits beschrieben. Die Steigerung der Reizeffizienz der Pulsquelle, also die Erhöhung der Reizwirkung pro eingesetzter elektrischer Energie ist ein Schlüssel zu einem leistungsfähigen Gesamtsystem, das neue Anwendungen für die magnetische Neurostimulation eröffnen kann und den Nutzwert in bestehenden Anwendungen drastisch erhöht.

Die Frage ist nun, wie man die Reizwirkung von verschiedenen Stromverläufen evaluieren kann, ohne für jeden Versuch einen neuen Leistungsteil aufzubauen und ohne sich an die momentanen technischen Restriktionen halten zu müssen.

Ein wichtiges Ziel wird es sein, die effizientesten Pulsformen zu identifizieren, ungeachtet ihrer technischen Realisierbarkeit. Denn gerade die Bauteile, die aktuell die Grenzen der technischen Machbarkeit abstecken (insbesondere die Leistungshalbleiter für die Pulsabgabe), werden ständig weiterentwickelt. Damit werden sich auch neue Möglichkeiten beim Design magnetischer Neurostimulatoren eröffnen; wichtig wäre es, schon jetzt zu wissen, welche Wege der Schaltungskonzeption für die Zukunft Erfolg versprechen.

Um verschiedene Pulsformen für den elektrischen Strom durch die Behandlungsspule in großem Maßstab untersuchen zu können, kommt letztlich nur eine Simulation des Spulenstroms und seiner Reizwirkung in Betracht. Eine solche *in silico*<sup>36</sup> Untersuchung ist in der Bioinformatik bereits seit einigen Jahren Stand der Technik, jedoch müssen in der Regel die so gefundenen experimentellen Ergebnisse einer gesteigerten Prüfung unterzogen werden. Um ein auffälliges Simulationsergebnis bestätigen zu können, muss in jedem Fall ein Laborexperiment herangezogen werden, das dieses Ergebnis ebenfalls bestätigt, damit Ungenauigkeiten im Modell nicht zu falschen Annahmen für die weitere Forschung führen.

Dieses Vorgehen soll auch hier benutzt werden, um verschiedene Zeitverläufe des eingepprägten Reizstroms auf ihre physiologische Wirksamkeit hin zu untersuchen. Zunächst erfolgt eine Simulation der Axonreaktion mittels einer gängigen Simulationsumgebung (Kapitel 4.1).

---

<sup>36</sup> *In silico* (lateinisch für „in Silizium“), also mittels rechnergestützter Simulation.

Um diese Simulationsergebnisse auf ihre Aussagekraft zu überprüfen, wurden anschließend praktische Experimente am realen Nerven durchgeführt, die in Kapitel 4.2 beschrieben sind.

Bewusst wurden hier sehr elementare Pulsformen wie Rechteckimpulse oder geometrische Funktionen (Sinus, Cosinus) für die Evaluation herangezogen. Um ein prinzipielles Verständnis zu erlangen, welche Eigenschaften der Strompulse für eine gute Reizwirkung relevant sind, wurde die Frage der technischen Realisierbarkeit der jeweiligen Pulsform zunächst zurückgestellt.

## **4.1 Elektrische Simulation von Axonen**

Erstaunlicherweise gibt die einschlägige Literatur kaum Aufschluss darüber, wie sich verschiedene zeitliche Stromverläufe bei direkter Nervenreizung in ihrer Reizwirkung auf das menschliche Axon unterscheiden, Gegenüberstellungen von mehreren Pulsformen sucht man vergebens. Einzig der Einfluss der Frequenz war Gegenstand von Untersuchungen (hierbei ist die Kreisfrequenz des Reizstroms gemeint, nicht die Repetiertrate von einzelnen Reizpulsen!).

Das fehlende Interesse an einer Untersuchung der *Pulsform*, also des Strom-Zeitverlaufs eines Einzelpulses, lässt sich historisch eventuell dadurch begründen, dass die ursprünglichen elektro-physiologischen Kabelmodelle aus linearen Bauelementen kaum Hoffnung gemacht haben, dass sich die Pulsform eines erregenden Reizstroms nachhaltig optimieren lässt (vgl. Kapitel 2.2.1). Vielleicht wurde die hier aufgeworfene Fragestellung im Zusammenhang mit der Elektrostimulation auch nie aktuell, da der Energiebedarf der Geräte ohnehin keine Probleme bereitet und eine elektrische Optimierung der elektrischen Ausgangsleistung daher bedeutungslos ist.

Es war daher nötig, ein geeignetes Werkzeug für die Evaluierung der Reizwirkung von elektrischen Reizströmen auf Axonleitungen zu erzeugen, mit dessen Hilfe dann Rückschlüsse auf die physiologische Wirksamkeit der korrespondierenden Strompulse, abgegeben durch einen magnetischen Neurostimulator, gezogen werden können. Dabei sollte speziell der benötigte Schwellstrom für die Auslösung eines erfolgreichen Aktionspotenzials im Vordergrund stehen.

### **4.1.1 Modellierung der Nervenleitung**

Das elektrische Modell einer Axonleitung wurde bereits in Kapitel 2.2 vorgestellt. Im Rahmen der folgenden Untersuchungen wird zur Darstellung der menschlichen Axonleitung ein Modell auf Basis der Hodgkin-Huxley-Gleichungen (aktives Kabelmodell) benutzt, da es die Reizentstehung und -weiterleitung im Axon nach derzeitigem Kenntnisstand am besten wiedergibt.

Da das ursprüngliche aktive Kabelmodell ein markloses (nicht myelinisiertes) Axon beschreibt, wurde das elektrische Ersatzschaltbild leicht modifiziert, um den physiologischen Verhältnissen an einer myelinisierten Nervenfasern besser gerecht zu werden. Diese Modifikationen basieren

auf neueren Untersuchungen von McIntyre et al. [McIntyre01] und Hennings et al. [Hennings05], die auf eine bessere Beschreibung der Nervenleitungen bei Säugetieren abzielen und experimentelle Daten einbeziehen, die von Ratten, Katzen und Menschen gewonnen wurden.

### Strukturelle Verfeinerung

Dabei werden die myelinisierten Passagen jeweils durch eine passive Leitung modelliert, die Ranvierschen Schnürringe werden – wie aus dem Hodgkin-Huxley-Modell bekannt - durch einen aktiven Abschnitt dargestellt:

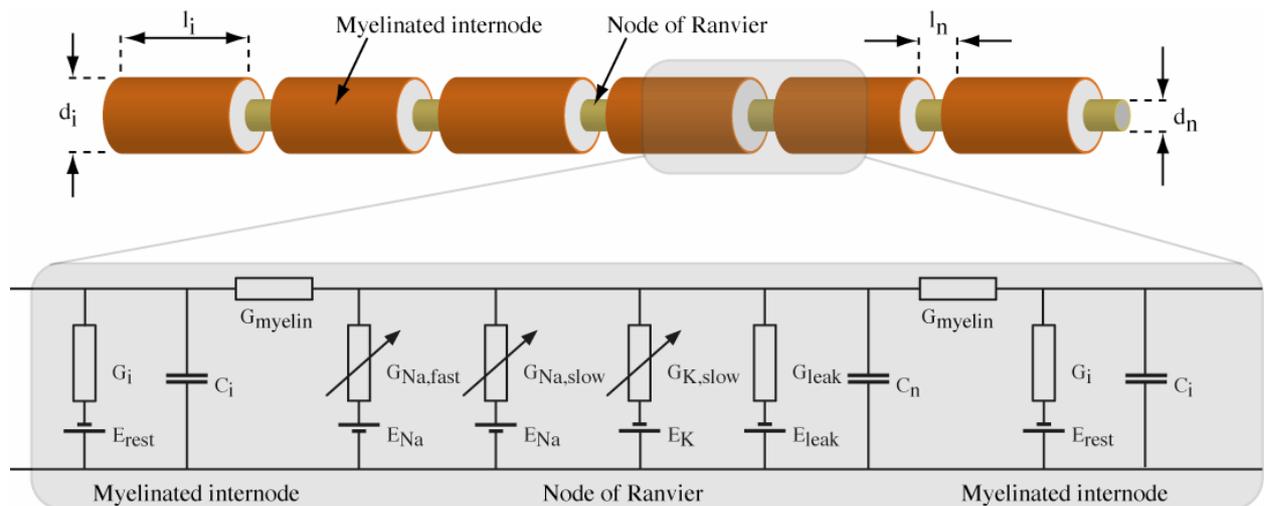


Abbildung 4-1: Elektrisches Ersatzschaltbild einer myelinisierten Nervenleitung [Rank06].

## **Mathematische Beschreibung**

Die Simulation der passiven Abschnitte erfolgt analog zu den aktiven Abschnitten; für die mathematische Beschreibung der Ranvierschen Schnürringe wird ein gegenüber Hodgkin und Huxley weiterentwickeltes Modell benutzt, das eine weitere Sorte von Natriumkanälen in der Zellmembran berücksichtigt, ausgedrückt durch den Strom  $I_{Na,slow}$ <sup>37</sup>. Die beschreibende Differentialgleichung für das Membranpotenzial lautet demnach

$$C_n \cdot \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{K,slow} - I_{Na,fast} - I_{Na,slow} - I_{leak} \quad \text{Formel 4-1}$$

mit den Ionenströmen

$$\begin{aligned} I_{K,slow} &= \bar{g}_{K,slow} \cdot s \cdot (V - E_K) \\ I_{Na,fast} &= \bar{g}_{Na,fast} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na}) \\ I_{Na,slow} &= \bar{g}_{Na,slow} \cdot p^3 \cdot (V - E_{Na}) \\ I_{leak} &= \bar{g}_{leak} \cdot (V - E_{leak}) \end{aligned} \quad \text{Formel 4-2}$$

Bis auf die Ergänzung des zusätzlichen Natriumkanals sind diese Formeln identisch zu den ursprünglichen Hodgkin-Huxley-Gleichungen, vgl. die Formeln 2-1 ff.

---

<sup>37</sup> Am realen Nerven wurde inzwischen eine Vielzahl von unterschiedlichen Kalium- und Natrium-Ionenkanälen nachgewiesen [Scholz93], [Reid99]. Leider verfügt man bis heute nicht über ausreichende Daten, um all diese Kanäle mathematisch präzise beschreiben zu können. Daher wurde das gewählte Modell auf einen Kalium- und zwei verschiedene Natriumkanäle beschränkt.

Folgende Parameter wurden für die Formeln 4-1 und 4-2 gewählt:

Parameter	Bezeichnung	Wert	Quelle
$C_i$ (Ranvier)	Membrankapazität (Ranvierscher Schnürring)	$2 \mu\text{F}/\text{cm}^2$	[Frankenhaeuser64]
$C_n$ (Myelin)	Membrankapazität (myelinisierte Axonleitung)	$1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$	[Bostock78]
$\bar{g}_{K,slow}$	max. Leitfähigkeit der Kaliumkanäle	$0,08 \text{ S}/\text{cm}^2$	[Scholz93]
$\bar{g}_{Na,fast}$	max. Leitfähigkeit der schnellen Natriumkanäle	$1,3 \text{ S}/\text{cm}^2$	[Scholz93]
$\bar{g}_{Na,slow}$	max. Leitfähigkeit der langsamen Natriumkanäle	$0,01 \text{ S}/\text{cm}^2$	[Bostock97]
$\bar{g}_{leak}$ (Ranvier)	max. Leitfähigkeit der übrigen Ionenkanäle (Ranvierscher Schnürring)	$0,007 \text{ S}/\text{cm}^2$	[McIntyre01]
$\bar{g}_{leak}$ (Myelin)	max. Leitfähigkeit der übrigen Ionenkanäle (myelinisierte Axonleitung)	$0,0001 \text{ S}/\text{cm}^2$	[McIntyre01]
$E_K$	Nernst-Potential von Kalium	$-105,4 \text{ mV}$	[Hennings05]
$E_{Na}$	Nernst-Potential von Natrium	$+74,1 \text{ mV}$	[Hennings05]
$E_{leak}$ (Ranvier)	Nernst-Potential der übrigen Ionen (Ranvierscher Schnürring)	$-76 \text{ mV}$	[Hennings05]
$E_{leak}$ (Myelin)	Nernst-Potential der übrigen Ionen (myelinisierte Axonleitung)	$-75 \text{ mV}$	[Hennings05]

Tabelle 4-1: Wichtige elektrische Parameter für das elektrophysiologische Axonmodell.

Die Gatingvariablen versehen mit Parametern für humane Nervenleitungen nach [McIntyre01] lassen sich wie folgt beschreiben:

Aktivierungsvariable  $s$  von K,slow:

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s(V) \cdot (1 - s) - \beta_s(V) \cdot s \quad \text{Formel 4-3}$$

$$\alpha_s(V) = \frac{0,3}{1 + \exp\left(-\frac{V + 53}{5}\right)} \quad \text{und} \quad \beta_s(V) = \frac{0,03}{1 + \exp\left(-\frac{V + 90}{1}\right)} \quad \text{Formel 4-4}$$

Aktivierungsvariable  $m$  von Na,fast:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) \cdot m \quad \text{Formel 4-5}$$

$$\alpha_m(V) = \frac{6,57(V + 20,4)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 20,4}{10,3}\right)} \quad \text{und} \quad \beta_m(V) = \frac{-0,304(V + 25,7)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 25,7}{9,16}\right)} \quad \text{Formel 4-6}$$

Inaktivierungsvariable  $h$  von Na,fast:

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) \cdot h \quad \text{Formel 4-7}$$

$$\alpha_h(V) = \frac{-0,34(V + 114)}{1 - \exp\left(\frac{V + 114}{11}\right)} \quad \text{und} \quad \beta_h(V) = \frac{12,6}{1 + \exp\left(-\frac{V + 31,8}{13,4}\right)} \quad \text{Formel 4-8}$$

Aktivierungsvariable  $p$  von Na,slow:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V) \cdot (1 - p) - \beta_p(V) \cdot p \quad \text{Formel 4-9}$$

$$\alpha_p(V) = \frac{0,0353(V + 27)}{1 - \exp\left(-\frac{V + 27}{10,2}\right)} \quad \text{und} \quad \beta_p(V) = \frac{-0,000883(V + 34)}{1 - \exp\left(\frac{V + 34}{10}\right)} \quad \text{Formel 4-10}$$

Dieses aktive Kabelmodell bildet die Basis der theoretischen Untersuchungen. Zusätzlich muss nun noch die externe Erregung der Nervenleitung durch einen magnetischen Neurostimulator angemessen modelliert werden.

### 4.1.2 Modellierung der Erregung

Wie bereits im Kapitel 2.3 beschrieben, finden bei der direkten Auslösung eines Aktionspotenzials mittels eingepprägtem Reizstrom und bei der Auslösung mittels magnetischer Neurostimulation dieselben physiologischen Vorgänge statt. Der einzige Unterschied besteht darin, dass ein magnetischer Neurostimulator das elektrische Feld und damit den Reizstrom indirekt über das transiente Magnetfeld der Behandlungsspule ins Zielgewebe einbringt.

Im Folgenden soll dargelegt werden, in welcher Weise die wichtigsten elektrischen Parameter eines Magnetstimulators mit dem im Gewebe induzierten Reizstrom zusammenhängen. Dabei ist hier nur der qualitative Zusammenhang interessant, der quantitative Zusammenhang variiert mit der Positionierung der Behandlungsspule und dem Zielgewebe; eine quantitative analytische Lösung ist damit nicht sinnvoll möglich. Die Berechnung einer Feld- oder Stromverteilung im menschlichen Gewebe bei Anwendung der magnetischen Neurostimulation ist nur über computergestützte numerische Simulation mit so genannten Feldrechenprogrammen möglich (vgl. z.B. [Wendicke01a]).

Die qualitative Betrachtung der Zusammenhänge ist allgemein gültig und hängt nicht von einer speziellen Schaltplattopologie ab; nur zum besseren Verständnis sei an dieser Stelle noch einmal der Leistungskreis eines biphasischen Vollwellenstimulators dargestellt:

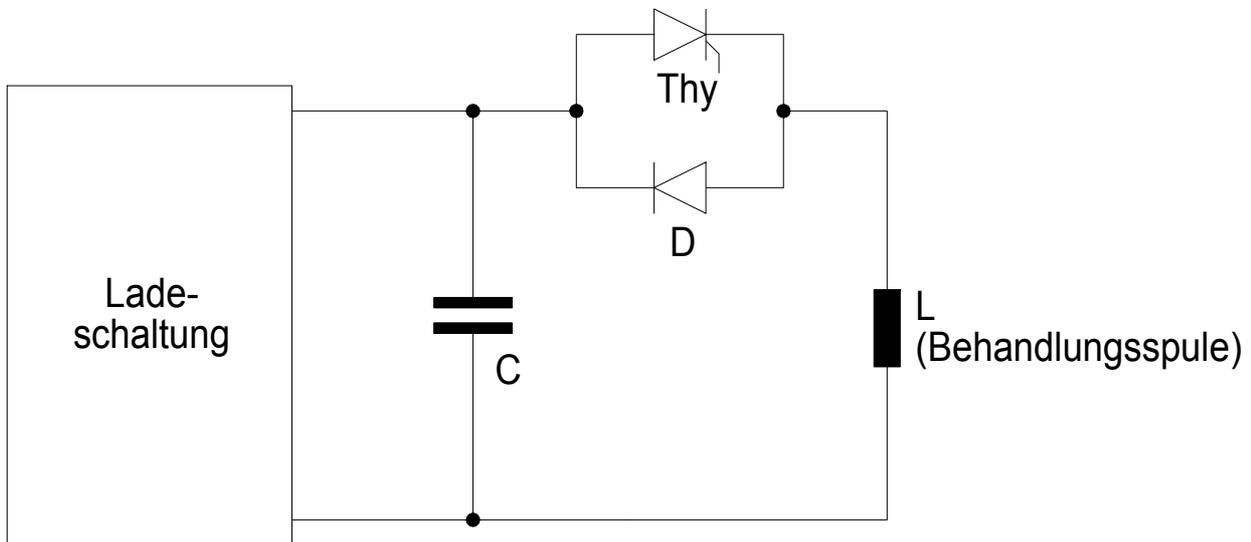


Abbildung 4-2: Leistungskreis eines biphasischen Vollwellenstimulators.

Im Moment der Pulsabgabe steigt der Strom durch die Behandlungsspule an, die Stromsteilheit ist abhängig von der anliegenden Spannung:

$$U_{Spule}(t) = L \cdot \frac{dI_{Spule}}{dt} \Rightarrow \frac{dI_{Spule}}{dt} = \frac{U_{Spule}(t)}{L} \quad \text{Formel 4-11}$$

Der durch die Behandlungsspule erzeugte magnetische Fluss  $\Phi_{mag}$  hängt direkt proportional mit dem Spulenstrom zusammen:

$$\Phi_{mag} = L \cdot I_{Spule} \quad \text{Formel 4-12}$$

Leitet man Formel 4-12 nach der Zeit ab, ergibt sich der Zusammenhang

$$\frac{d\Phi_{mag}}{dt} = \frac{d(L \cdot I_{Spule})}{dt} = L \cdot \frac{dI_{Spule}}{dt} \quad \text{Formel 4-13}$$

Das im Zielgewebe erzeugte B-Feld ist wiederum proportional zum magnetischen Fluss,

$$\Phi_{mag} = \vec{B} \circ \vec{A} \quad \text{Formel 4-14}$$

mit  $\vec{A}$  als dem beschreibenden Vektor eines Flächenelements. Damit gilt

$$|\vec{B}| \propto \Phi_{mag} \quad \text{Formel 4-15}$$

und in Folge von Formel 4-15:

$$\left| \frac{d\vec{B}}{dt} \right| \propto \left| \frac{d\Phi_{mag}}{dt} \right| \quad \text{Formel 4-16}$$

Die Magnetfeldänderung ist wiederum Ursache für den induzierten Ringstrom im Gewebe

$$\frac{dB}{dt} \propto U_{ind,Gewebe} \propto I_{ind,Gewebe} \quad \text{Formel 4-17}$$

Durch die proportionalen Abhängigkeiten gilt in letzter Konsequenz

$$U_{Spule}(t) \propto \frac{dI_{Spule}}{dt} \propto \frac{d\Phi_{mag}}{dt} \propto \frac{dB}{dt} \propto U_{ind,Gewebe} \propto I_{ind,Gewebe} \quad \text{Formel 4-18}$$

Das bedeutet, dass der zeitliche Verlauf der induzierten Feldstärke und damit der Verlauf des Reizstroms im Zielgewebe qualitativ dem Spannungsverlauf an der Behandlungsspule,  $U_{Spule}$ , entsprechen. Mit dieser Erkenntnis erscheint es daher legitim, die Optimierung des Spannungsverlaufs an der Behandlungsspule gleichzusetzen mit der Frage, welcher elektrische Stromverlauf bei *direkter* Nervenstimulation am besten geeignet ist, um ein Aktionspotenzial hervorzurufen.

### 4.1.3 Softwareumgebung

Da das oben beschriebene modifizierte Hodgkin-Huxley-Modell aus einem System von gekoppelten, nichtlinearen Differentialgleichungen besteht, das nicht analytisch gelöst werden kann, bietet sich zur Lösungsfindung ein rechnergestütztes, numerisches Simulationsprogramm an. Dieses musste glücklicherweise für die vorliegende Arbeit nicht neu entwickelt werden; aktuell (Stand 2006) existieren mehrere freie Softwareumgebungen, die die Simulation von Neuronen auf der mathematischen Basis des Hodgkin-Huxley-Modells gestatten. Die Programmauswahl, die in der Arbeit [Hebebrand05] detailliert beschrieben und begründet wird, brachte eine Entscheidung zugunsten der Simulationsumgebung GENESIS (General NEural SIMulation System)<sup>38</sup>.

Mit diesem lizenzfreien Programmpaket, das seit seiner Einführung im Jahr 1985 stetig weiterentwickelt wurde und das sich in Fachkreisen reger Beliebtheit erfreut, lassen sich neuronale Strukturen mit nahezu beliebigem Aufbau modellieren, und es lassen sich alle relevanten chemischen, elektrischen und physiologischen Parameter festlegen. Das Rechenmodell implementiert sowohl passive Leitungsabschnitte als auch aktive Abschnitte auf Basis der Gleichungen von Hodgkin und Huxley. Weiterhin besteht die Möglichkeit, Strom aus einer externen Quelle an

---

<sup>38</sup> <http://www.genesis-sim.org/GENESIS/>

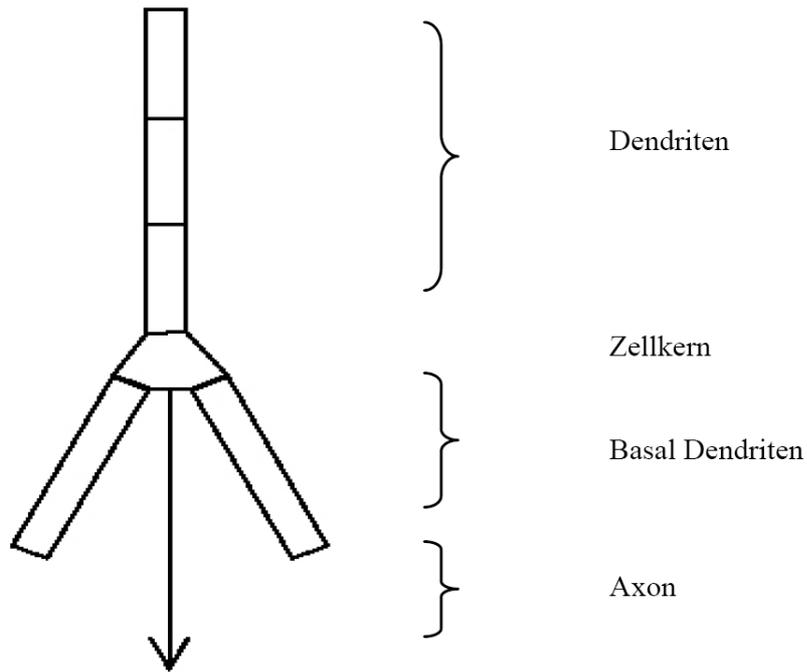
beliebiger Stelle in die Zelle einzubringen. Mit dem ebenfalls frei erhältlichen *Book of Genesis* [Bower03] existiert außerdem eine umfangreiche Dokumentation, die den notwendigen Einblick in die Funktionsweise des Programmpakets liefert und die Bedienung erläutert.

Somit ist dieses Programm bestens für die gestellte Aufgabe geeignet, und nach einigen Vorarbeiten durch [Hebebrand05] wurden im Rahmen der Arbeit [Rank06] verschiedene Zeitverläufe der Strominjektion auf ihre physiologische Wirksamkeit hin untersucht.

Das Vorgehen bei der Simulation lässt sich durch drei sequentielle Arbeitsschritte beschreiben:

### **1. Erstellung des Modells**

Hier wird die physiologische Struktur festgelegt, die das Simulationsobjekt darstellt. Im Programm GENESIS wird die Struktur dabei in ihren Einzelteilen, so genannten *compartments* (Segmente) modelliert. Diese werden dann baukastenartig zur Gesamtstruktur zusammengesetzt. Dabei können jedem Segment Eigenschaften wie z.B. Länge, Durchmesser, Membranspannung oder Ionenkonzentrationen zugewiesen werden. So können mit der Software auch größere Abschnitte, komplette Neuronen oder sogar einfache neuronale Netzwerke modelliert werden, in denen sehr unterschiedliche Segmente (z.B. zur Nachbildung von Myelinscheiden, Ranvierschen Schnürringen, Soma oder Dendritenstrukturen) zur Anwendung kommen. Wichtige physiologische Eigenschaften der Abschnitte (z.B. Leitwerte und Nernstpotenziale der einzelnen Ionenkanäle, aber auch geometrische Abmessungen der Segmente) können geeignet parametrisiert werden, so dass die Physiologie des menschlichen Nervensystems bestmöglich nachgebildet wird.



**Abbildung 4-3: Beispiel-Modellierung eines kompletten Neurons durch eine einfache Struktur aus Einzelsegmenten [abgeändert aus Bower03].**

Für die hier vorliegende Fragestellung wurde ein repräsentativer Ausschnitt aus einem myelinisierten Axon modelliert, der aus einer Axonleitung mit drei Ranvierschen Schnürringen, eingebettet in vier myelinisierte Leiterabschnitte, besteht [Rank06]. Die geometrischen Eigenschaften der einzelnen Segmente wurden wie folgt gewählt<sup>39</sup>:

<sup>39</sup> Die elektrischen Eigenschaften der Einzelsegmente wurden bereits in Kapitel 4.1.1 aufgeführt.

Bezeichnung	Wert	Quelle
Länge des Ranvierschen Schnürrings	1 $\mu\text{m}$	[Rydmark81]
Durchmesser des Ranvierschen Schnürrings	3,5 $\mu\text{m}$	[Rydmark83]
Länge des myelinisierten Axonabschnitts	1,37 mm	[Nilsson88]
Durchmesser des myelinisierten Axonabschnitts	8,8 $\mu\text{m}$	[Berthold83]

**Tabelle 4-2: Wichtige geometrische Parameter für das elektrophysiologische Axonmodell.**

## 2. Modellierung der externen Reizung

Nun wird festgelegt, an welcher Stelle im Strukturmodell eine externe Stromeinprägung stattfinden soll. Auch diese Stromeinprägung erfolgt durch entsprechende Parametrierung der entsprechenden Segmente.

Im Rahmen der Arbeit [Rank06] wurde ein Funktionsgenerator für die Simulationsumgebung GENESIS entwickelt, der diese Parametrierung über ein benutzerfreundliches Eingabefenster ermöglicht. Auf diese Weise kann der Stimulationsstrom zwischen zwei Simulationsläufen sehr schnell und bequem über ein eigenes Eingabefenster justiert werden. Außerdem, und das ist für die gestellte Aufgabe unabdingbar, kann der zeitliche Verlauf des injizierten Stroms beliebig vorgegeben werden, und zwar sowohl über die Eingabe einfacher mathematischer Funktionen als auch über das Einlesen einer Datentabelle.

Diese Funktionalität, die in der ursprünglichen Simulationsumgebung noch nicht vorhanden war, erlaubt nun die Simulation beliebiger Verläufe des externen Reizstroms nach Amplitude und Zeitverlauf und ermöglicht damit die direkte, quantitative Evaluierung der möglichen Reizwirkung auf menschliche Neuronen.

### 3. Simulation und Darstellung der Ergebnisse

Nun kann die eigentliche Simulation gestartet werden. Die drei Hauptfenster der Simulationsumgebung sind in Abbildung 4-4 zu sehen.

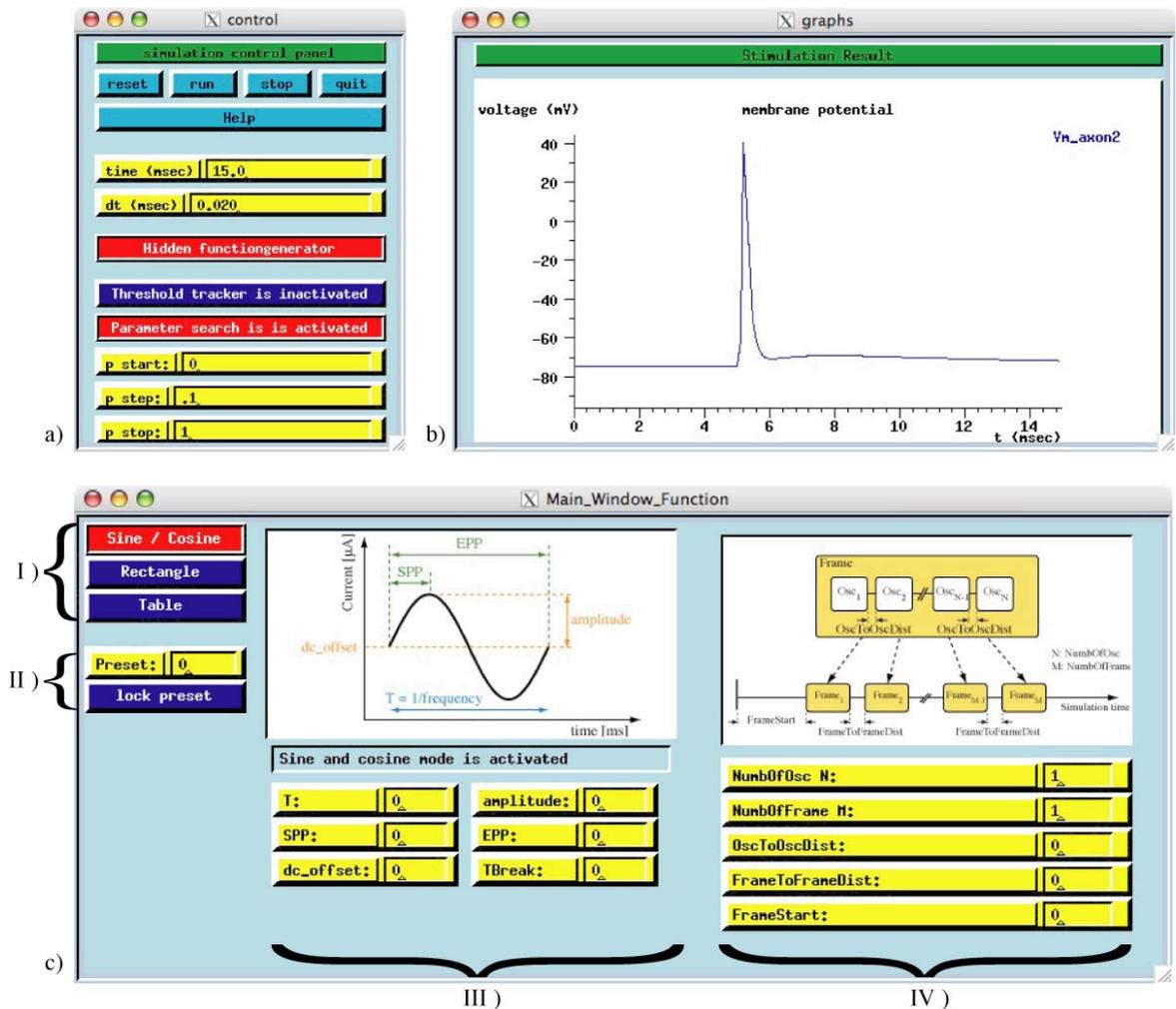


Abbildung 4-4: Bedienoberfläche der Simulationsumgebung GENESIS [Rank06].

Drei Fenster beinhalten die wichtigsten Ein- und Ausgabefunktionen der Software, auf die der Bediener direkt zugreifen kann.

Im „control“-Fenster (Abbildung 4-4a) kann der Bediener wichtige Parameter wie die gesamte Simulationsdauer oder die Schrittweite einstellen. Besonders wichtig und zeitsparend ist die Funktion des „threshold tracker“, mit dem der Scheitelwert eines gegebenen Reizstromverlaufs automatisch solange iterativ verändert wird, bis das Programm den Schwellstrom gefunden hat, ab dem ein erfolgreich ausgelöstes Aktionspotential am Axonmodell detektiert wird. Dieser threshold tracker wurde von D. Rank im Rahmen der

Arbeit [Rank06] entwickelt und ermöglicht in dieser Form erst die schnelle und rationelle Identifikation von Schwellwerten.

Der Verlauf der simulierten Membranspannung wird im „graphs“-Fenster (Abbildung 4-4b) abgebildet. Neben dieser optischen Ausgabe verfügt GENESIS auch über eine Messwertausgabe in Tabellenform, die in einer Textdatei abgelegt wird, und die für eine Weiterbearbeitung der Simulationsergebnisse genutzt werden kann.

Abbildung 4-4c zeigt schließlich den ebenfalls in [Rank06] entwickelten Funktionsgenerator. Im Eingabefeld I kann der Benutzer den grundsätzlichen Zeitverlauf des Reizstroms bestimmen (sinusförmig, rechteckförmig oder freie Form aus einem importierten Datensatz). Feld II lässt den Benutzer Voreinstellungen verwalten und abrufen, und die Eingabefelder III und IV erlauben eine genaue Parametrierung der unter I gewählten Stromform.

#### 4.1.4 Simulationsergebnisse

Mit Hilfe der angepassten Simulationsumgebung wurden verschiedene Grundformen des zeitlichen Reizstromverlaufs bezüglich ihrer physiologischen Reizwirkung am Axon evaluiert. Dafür wurde mittels iterativer Näherung untersucht, welche Stromstärke bei einem gegebenen zeitlichen Stromverlauf erforderlich ist, um die simulierte Nervenbahn zu reizen. Es wurden jeweils beide Stromrichtungen des Reizstroms untersucht, also eine kathodische (positiver Strom ins Zellinnere) und eine anodische (negativer Strom ins Zellinnere) Stromrichtung. Im Allgemeinen ist natürlich eine deutlich stärkere Reizwirkung des kathodischen Reizpulses zu erwarten, doch bereits bei biphasischen Pulsen sind die Verhältnisse nicht mehr so eindeutig, so dass beide möglichen Stromrichtungen betrachtet werden müssen. Des Weiteren ist wegen der heterogenen Anordnung von Axonen in der praktischen Anwendung (speziell bei kortikaler Applikation) und der ungleichförmigen Ausprägung des Reizstroms im Zielgewebe ohnehin davon auszugehen, dass die Axone im Zielgebiet sowohl mit kathodischen als auch mit anodischen Reizströmen beaufschlagt werden.

##### *Anodic break*

Das Phänomen, dass rein anodische Strominjektionen in das Zellinnere bei ausreichender Stärke ebenfalls ein Aktionspotenzial auslösen können, obwohl sie das Membranpotenzial zunächst noch weiter absenken (also hyperpolarisieren), wird in der Literatur als so genannter *anodic break* beschrieben und rührt von den unterschiedlichen Aktivierungs-Zeitkonstanten der Natrium- und Kaliumkanäle in der Zellmembran her [Brown00].

Bei einem ausreichend langen anodischen Strompuls steigt die Inaktivierungsvariable  $h$  der schnellen Natriumkanäle bis zu ihrem Maximum an, die Aktivierungsvariable  $m$  fällt auf ein

Minimum. Wird nun die anodische Stromeinprägung beendet, stehen sehr viel mehr Natriumkanäle zur Verfügung, die plötzlich leitfähig werden; diese Anhebung des Membranpotenzials kann nicht sofort durch die langsameren Kaliumkanäle kompensiert werden, deren Aktivierungsvariable  $n$  deutlich flacher ansteigt, und es kommt zur Auslösung eines Aktionspotenzials. Damit erfolgt bei einer rein anodischen Reizstromeinprägung die Depolarisation des Axons gegen Ende des Strompulses bzw. bei stark fallendem Reizstrom, während die kathodische Reizauslösung durch eine konventionelle Depolarisation stattfindet, also tendenziell bei ansteigendem oder hohem Reizstrom.

### ***Bewertung der Simulationsergebnisse***

Alle hier angegebenen Simulationsergebnisse bezeichnen den Betrag des minimalen Scheitelstroms, bei dem die Simulationsumgebung eine erfolgreiche Depolarisation des Axons voraussetzt<sup>40</sup>. Gleichzeitig wurde für jede untersuchte Pulsform überprüft, wie das Reizergebnis mit der Gesamtlänge des Stimulationspulses zusammenhängt.

Da der quantitative Vergleich von unterschiedlichen Pulsformen anhand des Strom-Scheitelwerts nur bedingt aussagekräftig ist, wurden für diese Schwellwerte auch die korrespondierende elektrische Energie

$$E_{el} = \int_0^{\tau} U(t) \cdot I_{inject}(t) dt = R \cdot \int_0^{\tau} |I_{inject}(t)|^2 dt \quad \text{Formel 4-19}$$

sowie ein Maß für den Energiebedarf in der Behandlungsspule des magnetischen Neurostimulators, der sich mit dem Spannungs-Strom-Zusammenhang an der Behandlungsspule

$$\frac{\hat{U}_{Spule}}{\hat{I}_{Spule}} = \omega \cdot L = 2\pi f \cdot L \quad \text{Formel 4-20}$$

und Formel 4-18 für sinusförmige Größen folgendermaßen darstellen lässt:

$$E_{mag} = R \cdot \int_0^{\tau} I_{Spule}^2(t) dt \propto R \cdot \int_0^{\tau} \frac{U_{Spule}^2(t)}{(2\pi f)^2} dt \propto R \cdot \int_0^{\tau} \frac{I_{inject}^2(t)}{(2\pi f)^2} dt \quad \text{Formel 4-21}$$

berechnet und angegeben. Der Widerstand  $R$  kann dabei jeweils zu  $1 \Omega$  angenommen werden, schließlich liefern die Formeln 4-19 und 4-21 keine tatsächlich benötigten Energiewerte; sie sind zu diesen nur proportional und dienen damit zum Vergleich der simulierten Pulsformen untereinander. Speziell der Wert für  $E_{mag}$  aus Formel 4-21 ist ein wichtiger Indikator für geeignete Pulsformen, denn er ist direkt proportional zu den erwarteten Stromwärmeverlusten in der Behandlungsspule, allerdings gilt er nach obiger Herleitung nur für sinusförmige Größen, und kommt im Folgenden dementsprechend zur Anwendung.

---

<sup>40</sup> Diese Werte werden mit der weiter oben beschriebenen Funktion „threshold tracker“ identifiziert.

### 4.1.4.1 Monophasische Pulsformen

Zunächst sollen einige monophasische Formen für die Reizstromeinprägung untersucht werden. Dabei ergeben sich die folgenden Simulationsergebnisse:

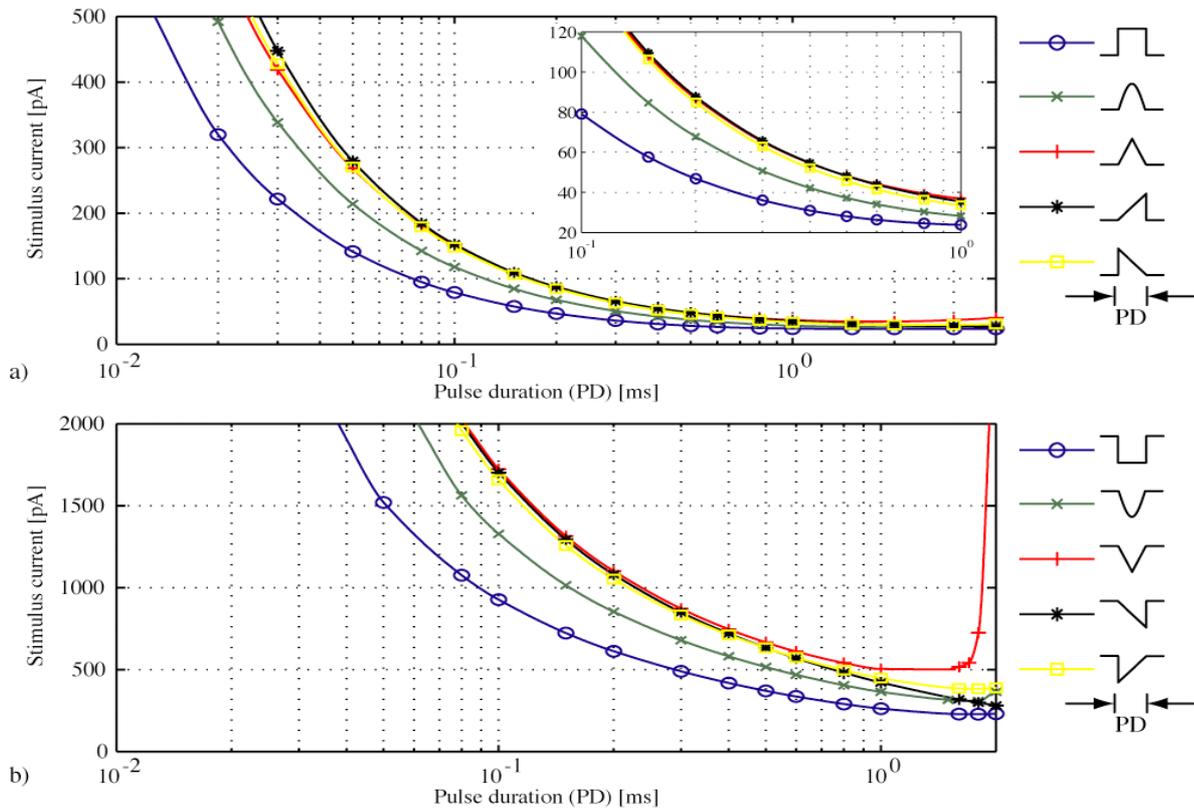


Abbildung 4-5: Notwendiger Scheitelstrom (Stimulus current) in Abhängigkeit von der Pulsdauer (Pulse Duration PD): oben die kathodische, unten die anodische Stromeinprägung [Rank06].

Ausgehend vom ermittelten Scheitelwert für den Stimulationsstrom berechnet sich der in Formel 4-19 angegebene Indikator für die elektrische Energie wie folgt (es wurde eine gesamte Stimulationsdauer SD von 100  $\mu$ s angenommen):

<b>Pulsform</b>	<b>Scheitelwert des Reizstroms [pA]</b>	<b>elektrische Energie <math>E_{el}</math> [<math>\times 10^{-24} \text{ A}^2 \text{ s}</math>]</b>
Rechteck (kathodisch)	79,1	0,63
Sinus (kathodisch)	117,9	0,88
steigender Sägezahn (kathodisch)	169,7	1,44
fallender Sägezahn (kathodisch)	152,6	1,16
gleichschenkliges Dreieck (kathodisch)	148,2	1,10
Rechteck (anodisch)	612,3	37,5
Sinus (anodisch)	1329	112,4
steigender Sägezahn (anodisch)	1724	148,5
fallender Sägezahn (anodisch)	1703	145,0
gleichschenkliges Dreieck (anodisch)	1658	137,5

**Tabelle 4-3: Benötigter Scheitelstrom und Indikator für die elektrische Energie bei monophasischen Pulsformen.**

Wie erwartet ist für die kathodische Erregung deutlich weniger Reizstrom bzw. Energie nötig. Die Relation zwischen dem benötigten anodischen und kathodischen Reizstrom liegt je nach simulierter Pulsform zwischen 7,74 (Rechteck) und 11,27 (Sinushalbwellen). Dies steht in guter Übereinstimmung zu anderen elektrophysiologischen Simulationen; so fanden beispielsweise McIntyre und Grill an der myelinisierten Axonleitung einer Katze, die mit dem Programm

NEURON<sup>41</sup> simuliert wurde, ein Verhältnis von 6,15 zwischen anodischem und kathodischem Reizstrom bei rechteckigem Impulsverlauf [McIntyre99].

Bemerkenswert an den obigen Ergebnissen ist weiterhin die Tatsache, dass die kathodische und die anodische Erregung des Axonmodells jeweils für sich betrachtet qualitativ sehr ähnliche Ergebnisse der Pulsformen untereinander liefern. Auffällig ist die deutliche Überlegenheit des Rechteckpulses; auch die Betrachtung des Indikators für die elektrische Energie liefert hier identische Ergebnisse. Dabei scheinen nicht nur die steilen Flanken der Pulsform physiologische Wirkung zu zeigen, denn die simulierten Erregungen mit sägezahnförmigem Verlauf liefern durchweg die schlechtesten Ergebnisse hinsichtlich des Energiebedarfs. Etwas besser schneiden hier die symmetrischen Stromformen Sinushalbwellen und gleichschenkliges Dreieck ab.

#### 4.1.4.2 Biphasische Pulsformen

Abbildung 4-6 gibt eine Übersicht über die Simulationsergebnisse mit biphasischen Pulsformen der Erregung:

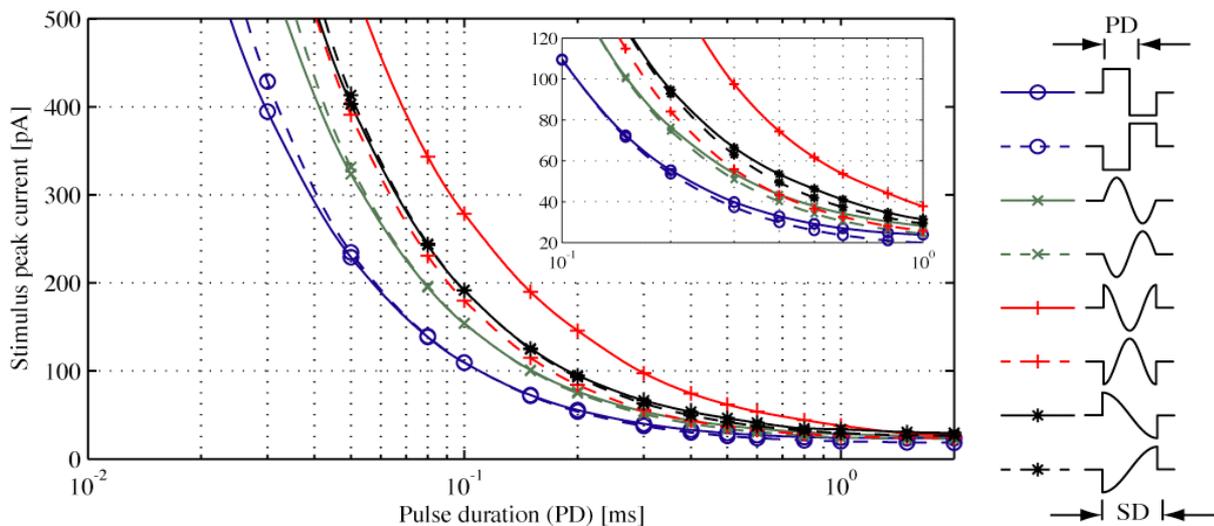


Abbildung 4-6: Notwendiger Scheitelstrom (Stimulus current) in Abhängigkeit von der Pulsdauer (Pulse Duration PD): oben die kathodische, unten die anodische Stromeinprägung [Rank06].

<sup>41</sup> <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>

Es folgt wieder eine Übersicht zusammen mit dem Indikator für die elektrische Energie (bei einer gesamten Stimulationsdauer SD von 100  $\mu$ s):

<b>Pulsform</b>	<b>Scheitelwert des Reizstroms [pA]</b>	<b>elektrische Energie <math>E_{el}</math> [<math>\times 10^{-24} \text{ A}^2 \text{ s}</math>]</b>
Rechteck Vollwelle (kathodisch)	229,0	5,24
Rechteck Vollwelle (anodisch)	238,4	5,68
Sinus Vollwelle (kathodisch)	321,6	6,58
Sinus Vollwelle (anodisch)	331,7	7,00
Cosinus Vollwelle (kathodisch)	547,1	19,1
Cosinus Vollwelle (anodisch)	390,9	9,7
Cosinus Halbwelle (kathodisch)	404,1	9,9
Cosinus Halbwelle (anodisch)	412,3	10,0

**Tabelle 4-4: Benötigter Scheitelstrom und Indikator für die elektrische Energie bei biphasischen Pulsformen.**

Auch hier zeigt sich – wie bereits bei den monophasischen Pulsformen – die Rechteck-Vollwelle als Zeitverlauf mit dem geringsten Energiebedarf. Nicht viel schlechter verhält sich die Sinus-Vollwelle, während alle simulierten Cosinus-Zeitverläufe (sowohl  $180^\circ$  als auch  $360^\circ$ ) einen deutlich höheren Energiebedarf haben.

Das ist insofern bemerkenswert, als die Cosinushalb- und Vollwelle am besten den zeitlichen Stromverlauf beschreiben, die derzeit bei magnetischer Nervenreizung mit sog. biphasischer Stromhalbwelle/Stromvollwelle im Zielgewebe induziert wird!

### 4.1.4.3 Polyphasische Pulse

Die vorangegangenen Untersuchungen haben gezeigt, dass biphasische Strompulse in der Simulation keine gesteigerte Reizleistung bringen. Bei kathodischer Erregung ist sogar das Gegenteil der Fall: Die nötige Stromstärke liegt bei biphasischen Pulsformen deutlich höher als bei den monophasischen Stromverläufen.

Da aber speziell die magnetische Leistung mit zunehmender Frequenz  $f$  quadratisch sinkt (vgl. Formel 4-21), ist ein vielversprechender Ansatz, die Pulsdauer im physiologisch interessanten Bereich von wenigen hundert Mikrosekunden zu belassen (vgl. Kapitel 3.1.2), dabei aber die Frequenz des Reizstroms deutlich zu erhöhen, indem eine polyphasische Pulsform benutzt wird. Diese könnte z.B. in Form eines Pakets von mehreren Sinus- oder Cosinuswellen ausgeführt sein; die Simulationsergebnisse für die Applikation von zwei bzw. vier kompletten Schwingungsperioden zeigt die folgende Abbildung:

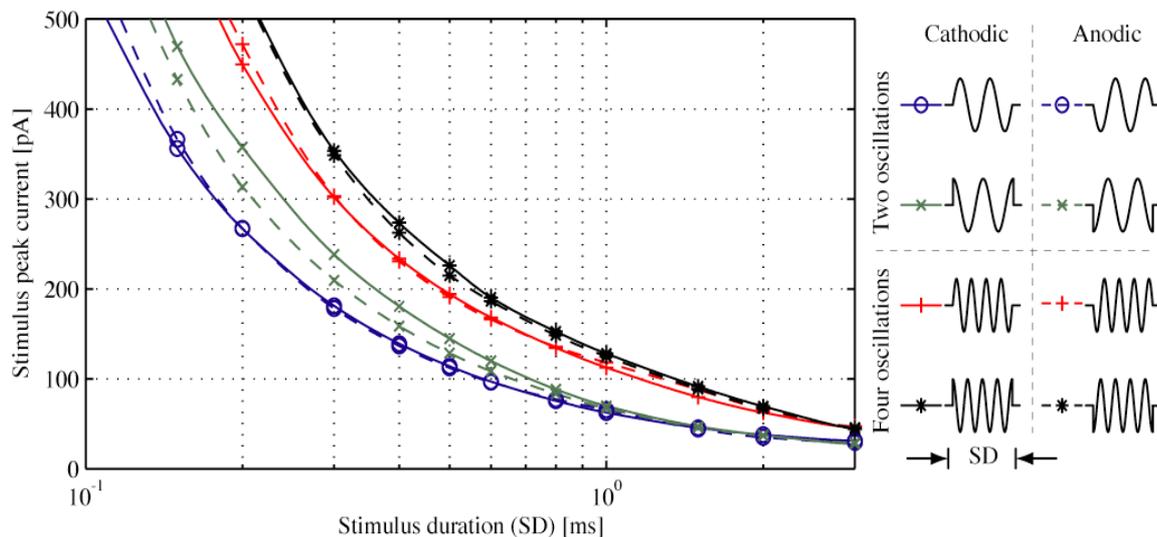


Abbildung 4-7: Notwendiger Scheitelstrom (Stimulus current) in Abhängigkeit von der Pulsdauer (Stimulus Duration SD) für Wellenpakete mit zwei bzw. vier Sinus- oder Cosinusvollwellen [Rank06].

Erwartungsgemäß liegt der benötigte Scheitelstrom für die betrachteten Wellenpakete wieder über den Scheitelwerten, die für eine kathodische monophasische Nervenreizung erforderlich sind. Jedoch liegt auch die Kreisfrequenz der hier simulierten Sinus- bzw. Cosinusschwingungen deutlich höher, was bei der Stromeinbringung durch magnetische Induktion eine Energieeinsparung zur Folge hat.

Ob diese Frequenzerhöhung auf Kosten der Stromamplitude letztlich von Vorteil für das Gesamtsystem Magnetstimulator sein kann, zeigt die Berechnung der Indikatoren für die elektrische und magnetische Energie:

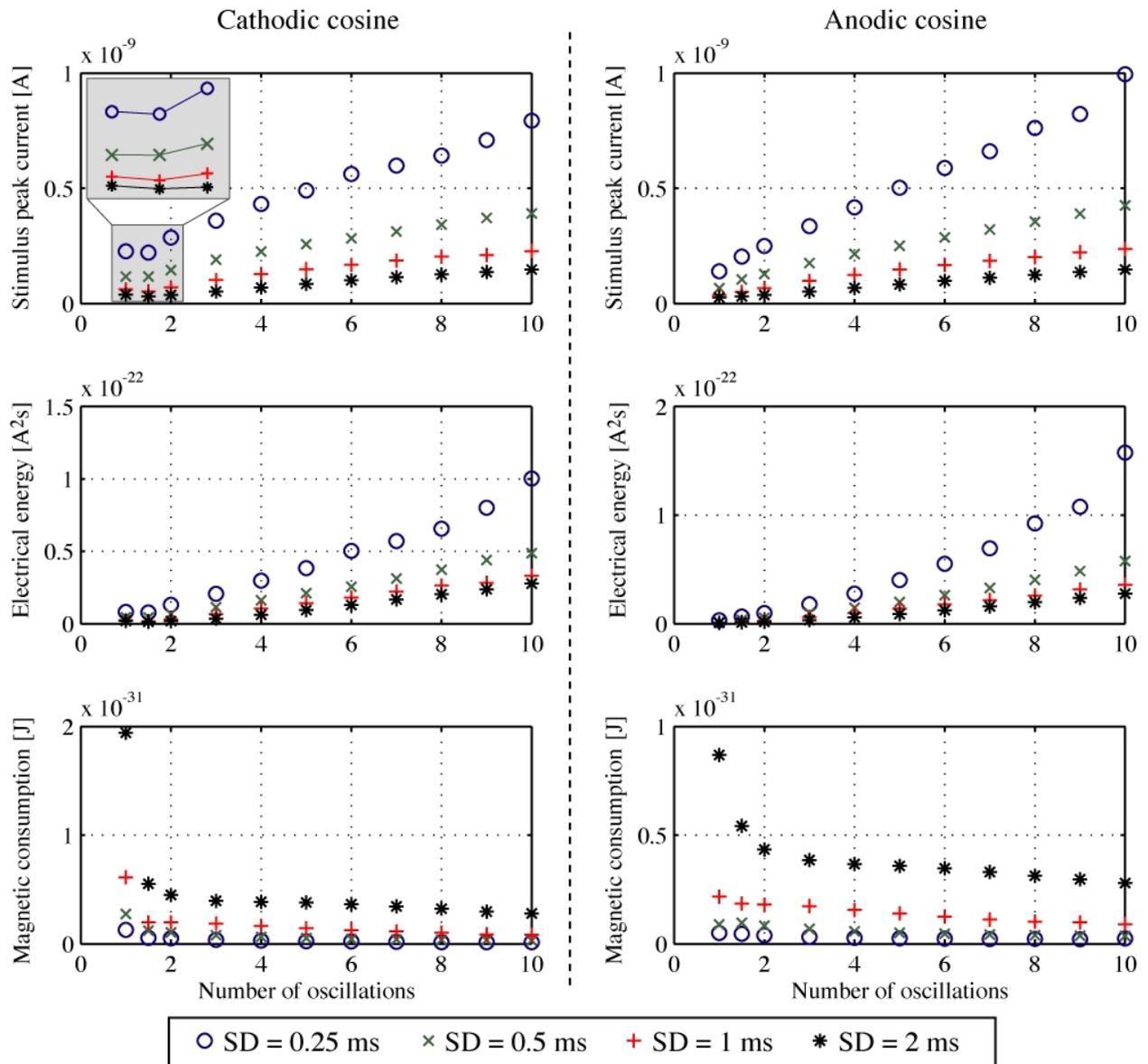


Abbildung 4-8: Benötigter Scheitelstrom (Stimulus current), elektrische Energie und magnetische Energie (Magnetic consumption) für kathodische und anodische Stromeinprägung in Abhängigkeit von der Zahl der Wellenzüge (Cosinusschwingung). Die Pulsdauer wird dabei jeweils konstant gehalten; insgesamt wurden vier verschiedene Pulsdauern simuliert [überarbeitet aus Rank06].

Die Aufmerksamkeit soll insbesondere der dritten Bildzeile in Abbildung 4-8 gelten: Hier zeigt sich in der Tat, dass Pulspakete mit sinnvoll gewählter Gesamtlänge (Stimulus-Dauer  $SD \leq 500 \mu s$ ) Werte für die magnetische Energie liefern, die jene der mono- bzw. biphasischen Pulsformen deutlich unterschreiten. Da „Number of oscillations“ = 1 einer einfachen Cosinus-

Vollwelle entspricht, lässt sich sehr schön die magnetische Energieersparnis erkennen, die bei einer zunehmenden Zahl von Oszillationen im gleichen Zeitfenster (und damit bei einer höheren Frequenz) eintritt.

Für die magnetische Neurostimulation bedeutet dieses Ergebnis: obwohl bei der höherfrequenten Nervenreizung im Zielgewebe insgesamt höhere Reizströme aufgebaut werden müssen (schlechtere physiologische Wirkung der Pulsform, deutlich erkennbar in den beiden oberen Spalten von Abbildung 4-8), ist doch der Energiebedarf im Leistungsteil des Magnetstimulators niedriger, da der Strom durch die Behandlungsspule aufgrund der höheren Frequenz deutlich verringert werden kann.

In der praktischen Anwendung könnte auch von Vorteil sein, dass die Simulation bei Applikation von höherfrequenten Wellenpaketen einen geringeren Unterschied zwischen kathodischer und anodischer Reizung vorhersagt (vgl. Abbildung 4-8) als dies bei den monophasischen Pulsformen der Fall ist.

## 4.2 Experimentelle Untersuchungen

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein Verfahren dargestellt, mit dem die Reizwirkung beliebiger Strom-Zeitverläufe auf das menschliche Axon im Modell simuliert und evaluiert werden kann. Sollten diese Simulationsergebnisse die realen Verhältnisse im menschlichen Nervengewebe widerspiegeln, so könnten mit verhältnismäßig geringem Aufwand weitreichende Optimierungen hinsichtlich der Reizwirkung und der Energieeffizienz von magnetischen Neurostimulatoren durchgeführt werden.

Es stellt sich jetzt die große Frage, wie akkurat das verwendete elektrophysiologische Modell, das den Kern der rechnergestützten Axonsimulation darstellt, wirklich ist. Sind in diesem Nervenmodell, das den aktuellen Stand der Forschung wiedergibt, die maßgeblichen Zelleigenschaften (insbesondere Eigenschaften der Zellmembran und der gesteuerten Ionenkanäle) hinreichend genau modelliert, so dass sich die theoretischen Rechenergebnisse auch im Experiment nachvollziehen lassen?

Und falls es Differenzen gibt: Liefert der Vergleich zwischen theoretischen und experimentellen Ergebnissen Hinweise darauf, dass wesentliche Eigenschaften der realen Nervenzelle noch nicht in den gängigen elektrophysiologischen Modellen berücksichtigt sind?

Um Antworten auf diese Fragen zu finden, wurden verschiedene simulierte Stromverläufe auf ihre Reizwirkung an der realen Nervenzelle hin überprüft. Dabei wurden in einem ersten Schritt *in vitro*<sup>42</sup> Versuche an so genannten Zellchips durchgeführt, anschließend erfolgten auch *in vivo* Versuche an Ratten. Die Durchführung und die gefundenen Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

### 4.2.1 Zellversuche

#### 4.2.1.1 Zellchips

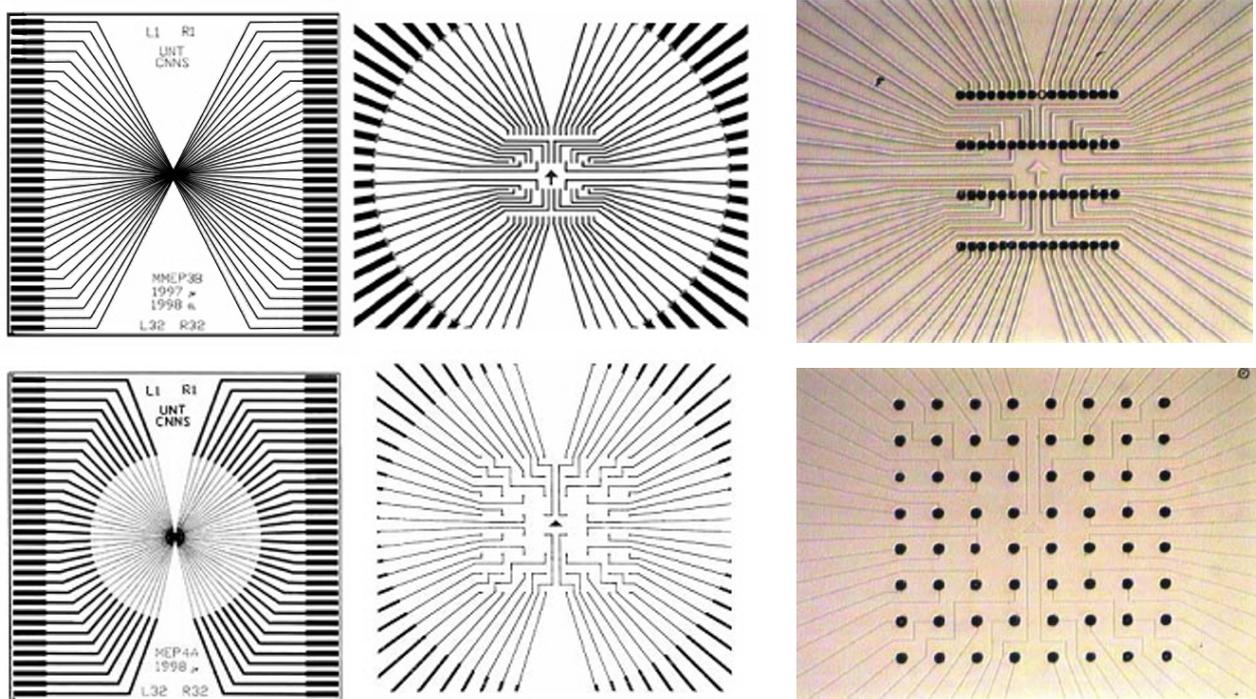
Durch die freundliche Unterstützung von Prof. Dr. Günther Gross und seinen Mitarbeitern im Center for Network Neuroscience, University of North Texas (im Folgenden auch als CNNS bezeichnet) konnten erste *in vitro* Versuche an einem so genannten Zellchip durchgeführt werden. Diese Zellchips bestehen primär aus einem Zellrasen, gebildet aus Nervenzellen der Maus<sup>43</sup>, der auf einem Glasträger aufgewachsen ist, und einer geeigneten Einrichtung für die elektrische Ableitung der Zellaktivität.

---

<sup>42</sup> *In vitro* (lateinisch für im Glas) bezeichnet Vorgänge, die außerhalb des lebenden Organismus stattfinden, im Gegensatz zu solchen, die im lebenden Organismus *in vivo* ablaufen.

<sup>43</sup> In den beschriebenen Experimenten kamen sowohl spinale als auch kortikale Nervenzellen von Sprague-Dawley Mäusen zum Einsatz.

Zur Vorbereitung dieser Zellchips werden embryonale Nervenzellen von Mäusen auf einem Glaschip kultiviert, dessen Oberfläche von einem Array aus Elektroden (in diesem Fall: 64 Gold-Einzelelektroden in 4 Reihen zu je 16 Elektroden, kontaktiert mittels isolierter Leiterbahnen aus Indium-Zinn-Oxyd<sup>44</sup>) bedeckt ist. Mit diesen Elektroden können später die elektrischen Impulse abgeleitet werden, die von den aufgewachsenen Nervenzellen generiert werden [Gross85].



**Abbildung 4-9: Leitfähige Elektrodenstruktur auf einem Glaschip vor der Aufbringung von Nervenzellen (jeweils von links nach rechts: Fotomaske des gesamten Glaschips, vergrößerter Ausschnitt des zentralen Bereichs, Mikroskopbild eines tatsächlichen Chips). Oben: Struktur mit 4 x 16 Elektroden, unten: alternative Struktur mit 8 x 8 Elektroden. Bilder aus [Meyer05].**

Nach Präparation des Chips mit den Zellen vergehen einige Tage, bis das neuronale Netzwerk voll entwickelt und in einem quasistationären Zustand angelangt ist, so dass Experimente mit dem Zellchip begonnen werden können.

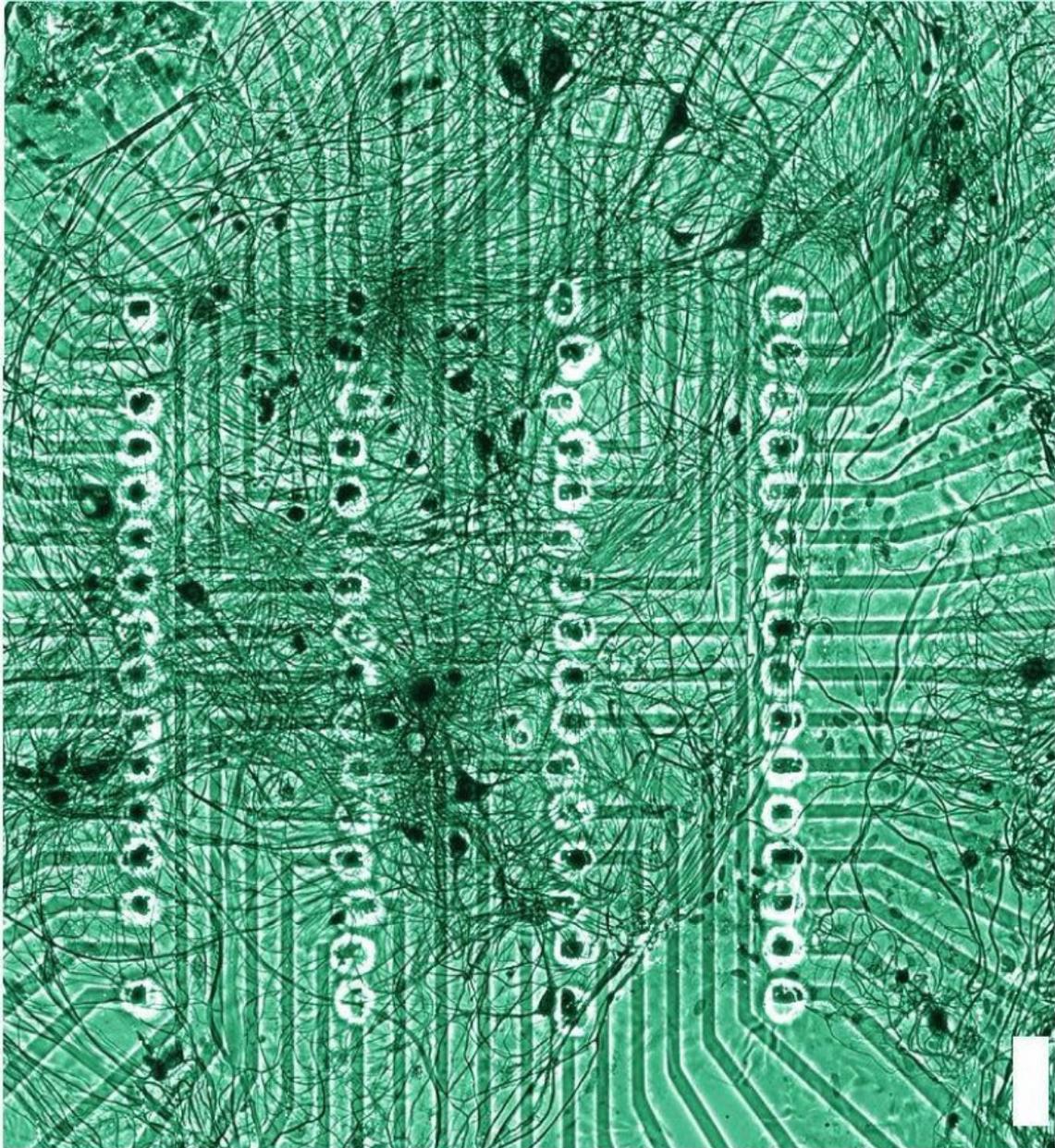
Das Aufwachsen des Zellrasens und die Verknüpfungen zwischen den einzelnen Zellen erfolgt dabei statistisch, daher gleicht kein Zellchip dem anderen. Daher entscheidet sich auch erst nach erfolgtem Zellbewuchs, welche der 64 Ableitelektroden verwertbare Signale liefern, die auf die Zellaktivität schließen lassen.

Die Zellen werden üblicherweise in einer so genannten geschlossenen Kammer kultiviert, also in einer sterilen Umgebung ohne direkte Verbindung zur Außenwelt. Die Lebensdauer eines einzelnen Zellchips kann im Einzelfall bis über 100 Tage betragen, zumeist wird die Nutzungsdauer

<sup>44</sup> Leiterbahnen aus Indium-Zinn-Oxyd sind im sichtbaren Wellenspektrum praktisch durchsichtig, so dass der fertig bewachsene Zellchip lichtmikroskopierbar ist.

durch ungewollte Kontamination mit Bakterien oder Pilzen beschränkt und beträgt daher nur einige Tage.

Die folgende Abbildung zeigt einen einsatzbereiten Zellchip mit Bewuchs von Nervenzellen:



**Abbildung 4-10: Einsatzbereiter Zellchip des CNNS mit aufgewachsenen Nervenzellen (Center for Network Neuroscience, North Texas), Bild aus [Meyer05]. Deutlich erkennbar sind die dunklen Zellkörper (Soma) und die Dendriten und Axone. Gut sichtbar sind auch das 4 x 16 Elektrodenarray und die dazugehörigen Leiterbahnen aus Indium-Zinn-Oxyd. Zum Größenvergleich: der weiße Balken in der unteren rechten Bildecke hat eine Höhe von 80 μm.**

Es ist bemerkenswert, dass dieser Zellrasen, der typischerweise aus etwa 500 – 2000 Einzelzellen besteht, spontane Aktivität zeigt, d.h. die aufgewachsenen Nervenzellen geben ohne Reiz-

einwirkung von Außen bereits Aktionspotenziale ab [Kowalski92]. Die Zellen organisieren sich teilweise zu Untereinheiten, man kann daher auf diesen Zellchips oft Gruppen von mehreren Nervenzellen ausmachen, deren Aktivität synchronisiert ist und im Gleich- oder Gegentakt zu anderen Zellgruppen stehen kann.

Die Zellaktivität wird über das oben beschriebene Elektrodenarray abgeleitet. Überall dort, wo ein Zellkörper oder eine Axonleitung nahe an einer Oberflächenelektrode des Glaschips positioniert ist, kann das Aktionspotenzial, also die Aktivität dieser Nervenzelle abgeleitet und erfasst werden.

Der Ansatz der folgenden Versuche ist es, einen solchen Zellchip mittels magnetischer Neurostimulation zu reizen und dabei die Aktivität des Zellverbundes zu beobachten. Im Erfolgsfall könnte dabei ein Zusammenhang zwischen der eingebrachten elektromagnetischen Reizung und einer Änderung in der spontanen Aktivität des Zellrasens gezeigt werden.

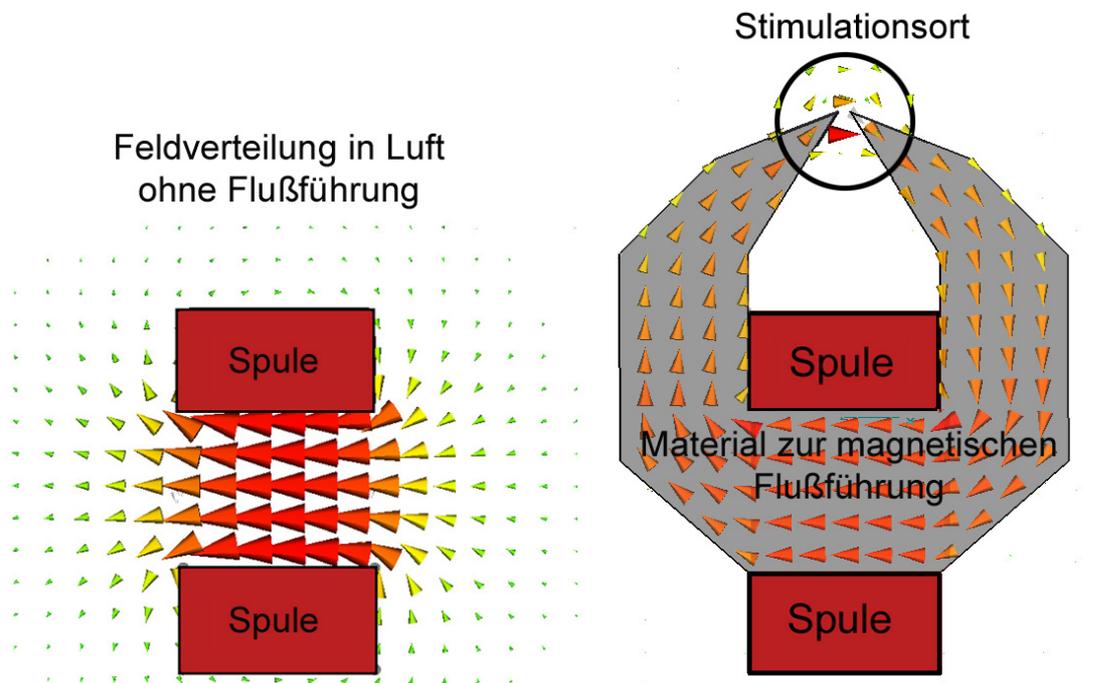
#### ***4.2.1.2 Applikationsspulen für die Zellstimulation***

Der größte Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, dass die Applikationsspulen für einen solchen Neuro-Zellchip gegenüber den sonst gängigen medizinischen Behandlungsspulen in ihren Abmessungen extrem verkleinert werden können, da das Zielareal in seinen Abmessungen klein ist und direkt unterhalb der Spule positioniert werden kann<sup>45</sup>. Mit den Abmessungen verringern sich auch die magnetische Feldenergie und damit der Energiebedarf der Pulsquelle. Eine weitere, deutliche Energieeinsparung kann durch die Verwendung einer ferromagnetischen Flussführung erreicht werden. Abbildung 4-11 rechts zeigt eine solche Miniaturspule mit Flussführung, die im Rahmen der Arbeit [Wendicke06] speziell für die Anwendung am Zellchip entwickelt wurde.

---

<sup>45</sup> Zum Vergleich: bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) befindet sich die Gehirnoberfläche zwangsläufig mindestens 2 cm von der Spulenoberfläche entfernt; im Zwischenraum befinden sich die Spulenummantelung, Haare, Kopfhaut, Schädelknochen und Liquorraum.

Die Abmessungen des Eisenkerns betragen etwa 7 mm x 7,5 mm x 2 mm (B x H x T):



**Abbildung 4-11: Simulation der magnetischen Flussdichte in Umgebung einer Luftspule (links) und einer flussgeführten Spule für die magnetische Stimulation des Zellrasens (rechts) [Wendicke06].**

Im Vergleich zur Luftspule (Abbildung 4-11 links) führt eine Verwendung von flussführendem Material dazu, dass die von den Spulenwindungen erzeugte magnetische Flussdichte am Stimulationsort maximiert werden kann (in das Areal, das in Abbildung 4-11 rechts mit „Stimulationsort“ bezeichnet ist, wird im Versuch der Zellchip eingebracht). Dies soll im Folgenden kurz erläutert werden.

Die magnetische Spannung im magnetischen Kreis der flussgeführten Spule beträgt:

$$V = I \cdot N = H_{\text{Eisen}} l_{\text{Eisen}} + H_{\text{Luft}} l_{\text{Luft}} \quad \text{Formel 4-22}$$

mit:

V: magnetische Spannung

I: Spulenstrom

N: Windungszahl der Spule

$H_x$ : magnetische Feldstärke in Material x

$l_x$ : Weglänge in Material x

Die Materialabhängigkeit von H, ausgedrückt durch

$$H = \frac{B}{\mu_0 \mu_r} \quad \text{Formel 4-23}$$

führt wegen  $\mu_{r,Eisen} \gg 1$  (die Permeabilität des hier verwendeten Materials beträgt etwa  $\mu_r = 8000$ ) dazu, dass

$$H_{Eisen} \ll H_{Luft} \quad \text{Formel 4-24}$$

so dass für die magnetische Feldstärke im Luftspalt der Spule gilt:

$$H_{Luft} \approx \frac{I \cdot N}{l_{Luft}} \quad \text{Formel 4-25}$$

Durch eine hohe Windungszahl N und einen kleinen Luftspalt  $l_{Luft}$  (bei der vorliegenden Spule beträgt  $l_{Luft}$  lediglich 1 mm) lässt sich dadurch eine extrem hohe magnetische Feldstärke im Bereich des Luftspalts erzeugen.

Um die Versuchsspule an die vorgesehene Energiequelle anzupassen (vgl. folgendes Kapitel), wird die Windungszahl N als Parameter für die Feinabstimmung verwendet. Dabei gilt:

Hohe Windungszahl N: große Feldstärke bei geringem Spulenstrom

Geringe Windungszahl N: niedrige Induktivität der Spule, damit größere Dynamik des Spulenstroms möglich.

Die verwendete Miniaturspule besitzt mit ca. 25  $\mu\text{H}$  eine vergleichbare Induktivität wie übliche Behandlungsspulen für die magnetische Neurostimulation (dort sind etwa 10 – 17  $\mu\text{H}$  typisch). Um am Stimulationsort eine vergleichbare Feldstärke zu erzielen wie bei einer „normalen“ Behandlungsspule für die Humanapplikation, ist ein Spulenstrom  $\hat{I}$  von etwa 4 A nötig. Der Spulenstrom liegt in dieser Versuchsumgebung also etwa um den Faktor 1000 niedriger als bei einem konventionellen Magnetstimulator. Hier offenbart sich nun der große Vorteil der flussgeführten Versuchsspule: mit dem Spulenstrom  $\hat{I}$  reduziert sich auch seine Änderungsrate  $\frac{dI}{dt}$  bei gegebener Pulsform und –dauer um den Faktor 1000. Und mit

$$U = L \cdot \frac{dI}{dt} \quad \text{Formel 4-26}$$

wird deutlich, dass sich wegen der nahezu unveränderten Induktivität L die nötige Spulenspannung U ebenfalls etwa um den Faktor 1000 reduziert. Um also die zeitliche Dynamik des Magnetfeldes eines konventionellen Magnetstimulators nachzustellen, wären lediglich Spulenspannungen von etwa 2 – 3 V nötig. Das bedeutet, dass mit höheren Speisespannungen auch eine

deutlich größere Felddynamik ermöglicht wird, was wiederum eine Voraussetzung dafür ist, dass rechnerisch evaluierte Pulsformen (siehe Kapitel 4.1) auch praktisch erprobt werden können.

Ein weiterer Vorteil ist der reduzierte sicherheitstechnische Aufwand: Da es sich hier um experimentelle Versuche an einem Zellpräparat handelt, muss der Aufbau nicht nach den einschlägigen Richtlinien für Medizinprodukte ausgelegt und zugelassen sein (vgl. Kapitel 6). Dadurch können Zeit und technischer Aufwand eingespart werden, was zu einer erfreulich kurzen Realisierungszeit bis zum einsatzfähigen Versuchsaufbau führt.

### ***4.2.1.3 Pulsquellen für Zellversuche***

Herkömmliche Pulsquellen aus der Humananwendung (vgl. Kapitel 2.4) sind für den Betrieb mit oben beschriebenen Miniaturspulen ungeeignet. Der Leistungsteil, der für hohe Spannungen ausgelegt ist, arbeitet in dem hier geforderten Bereich von wenigen Volt nicht präzise genug. Weiterhin stellt die geräteinterne Hochspannung, die im Fehlerfall auch an der Versuchsspule und damit in unmittelbare Nähe des Zellchips und seiner Ableitelektronik anliegen könnte, ein unkalkulierbares Sicherheitsrisiko dar.

Da diese Geräte nicht für den experimentellen Betrieb entwickelt wurden, sind sie außerdem völlig unflexibel in der Abgabe verschiedener Strom-Zeitverläufe, eine geeignete Modifikation wäre zeit- und kostenintensiv.

Aus diesen Gründen fiel der Entschluss, für die magnetische Stimulation des Zellrasens eine völlig neue Pulsquelle aufzubauen.

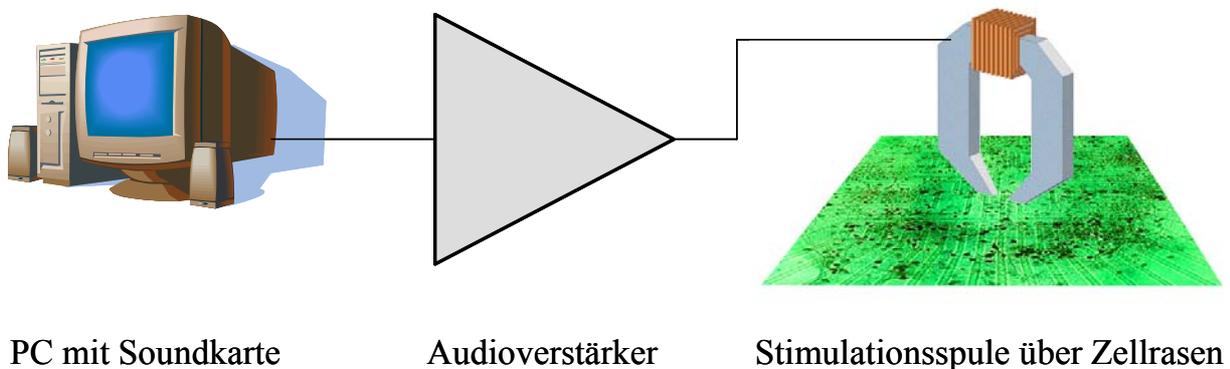
Die zentrale Frage bei der Entwicklung der neuen Pulsquelle war, wie die unterschiedlichen Pulsformen einfach und unkompliziert erzeugt werden können. Ein Frequenzgenerator kommt prinzipiell für diese Aufgabe in Frage, jedoch ist mit den meisten Modellen eine Abgabe einzelner Pulse nicht möglich, außerdem können nicht alle interessierenden Pulsformen erzeugt werden.

So fiel die Wahl auf eine etwas unkonventionelle Lösung: Zur Signalerzeugung wird der Audioausgang eines konventionellen PCs benutzt, die Pulsform wird dabei über eine geeignete Software generiert. Da der Audioausgang zu hochohmig ist, um die experimentellen Stimulationsspulen direkt anzusteuern, wird ein leistungsfähiger Audioverstärker dazwischengeschaltet. Da sowohl der Audioausgang des PCs als auch der Audioverstärker Frequenzen bis zu 20 kHz sehr gut wiedergeben können, ist eine qualitativ sehr gute Nachbildung der in Kapitel 4.1.4 simulierten Signalformen möglich.

Da an die Qualität des Signalausgangs neben den gängigen Audio-Spezifikationen keine besonderen Anforderungen gestellt wurden, kam zur Signalerzeugung ein handelsüblicher PC mit Onboard-Soundkarte zum Einsatz. Die einzelnen Pulsformen wurden mit dem Programm Gold-

wave<sup>46</sup> generiert und als Audiodateien im WAV-Format<sup>47</sup> (16 Bit, 44.100 Hz) abgespeichert. Mit Hilfe dieses Soundeditors ist es möglich, einen Signalverlauf direkt in Form von mathematischen Funktionen vorzugeben, genauso kann der Signalverlauf aber auch völlig frei gestaltet werden. Natürlich ist der Anwender dabei nicht auf einzelne „Pulse“ beschränkt, durch einfaches Kopieren und Einfügen kann in einer einzigen WAV-Datei auch eine repetitive Reizserie (analog zur rTMS/rPMS) untergebracht werden. So ist es möglich, beliebige Signalverläufe zu kreieren, die dann über den Audio-Ausgang des PCs ausgegeben werden können.

Das Ausgangssignal der Soundkarte wurde an einen 200 W Audioverstärker<sup>48</sup> weitergeleitet, der in der Lage ist, die Miniaturspule direkt zu speisen. Voraussetzung dafür ist, dass die Spulenimpedanz  $\geq 4 \Omega$  liegt, was im vorliegenden Fall gewährleistet war.



**Abbildung 4-12: Schematischer Versuchsaufbau zur elektrischen Speisung der Versuchsspule mit nahezu beliebigem Signalformverlauf.**

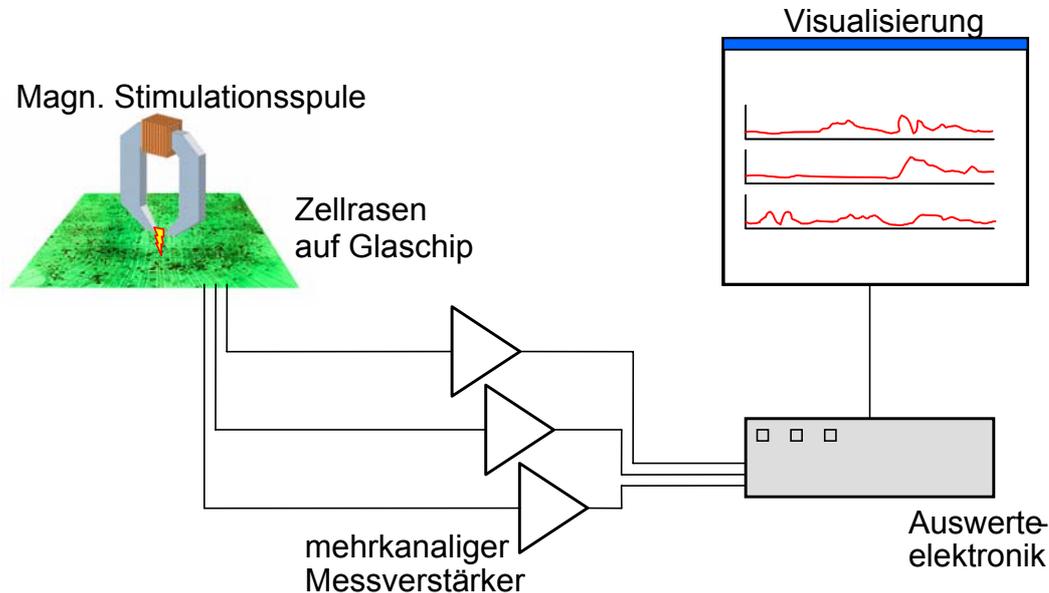
<sup>46</sup> Programmversion 5.10, Firma GoldWave Inc., Canada; <http://www.goldwave.com>.

<sup>47</sup> WAV: Plattformübergreifendes Dateiformat zur digitalen Speicherung von Audiodaten.

<sup>48</sup> Typ: K4004B der Firma Velleman Inc., USA.

#### 4.2.1.4 Versuchsaufbau

Der eigentliche Versuchsaufbau, der schematisch in Abbildung 4-13 aufgezeigt wird, ist insgesamt sehr übersichtlich.



**Abbildung 4-13: Schematischer Versuchsaufbau für die magnetische Zellchip-Stimulation.**

Kern des Aufbaus ist der Zellchip mit den aufgewachsenen Nervenzellen. Für seinen Betrieb sind – hier nicht dargestellt - unterstützende Systeme nötig, die beispielsweise die Temperatur regulieren oder auf regelmäßiger Basis das Nährmedium austauschen, das die Zellen zum Überleben benötigen.

Die Reizeinbringung erfolgt über das oben beschriebene Stimulationssystem und über die Miniaturspule mit magnetischer Flussführung.

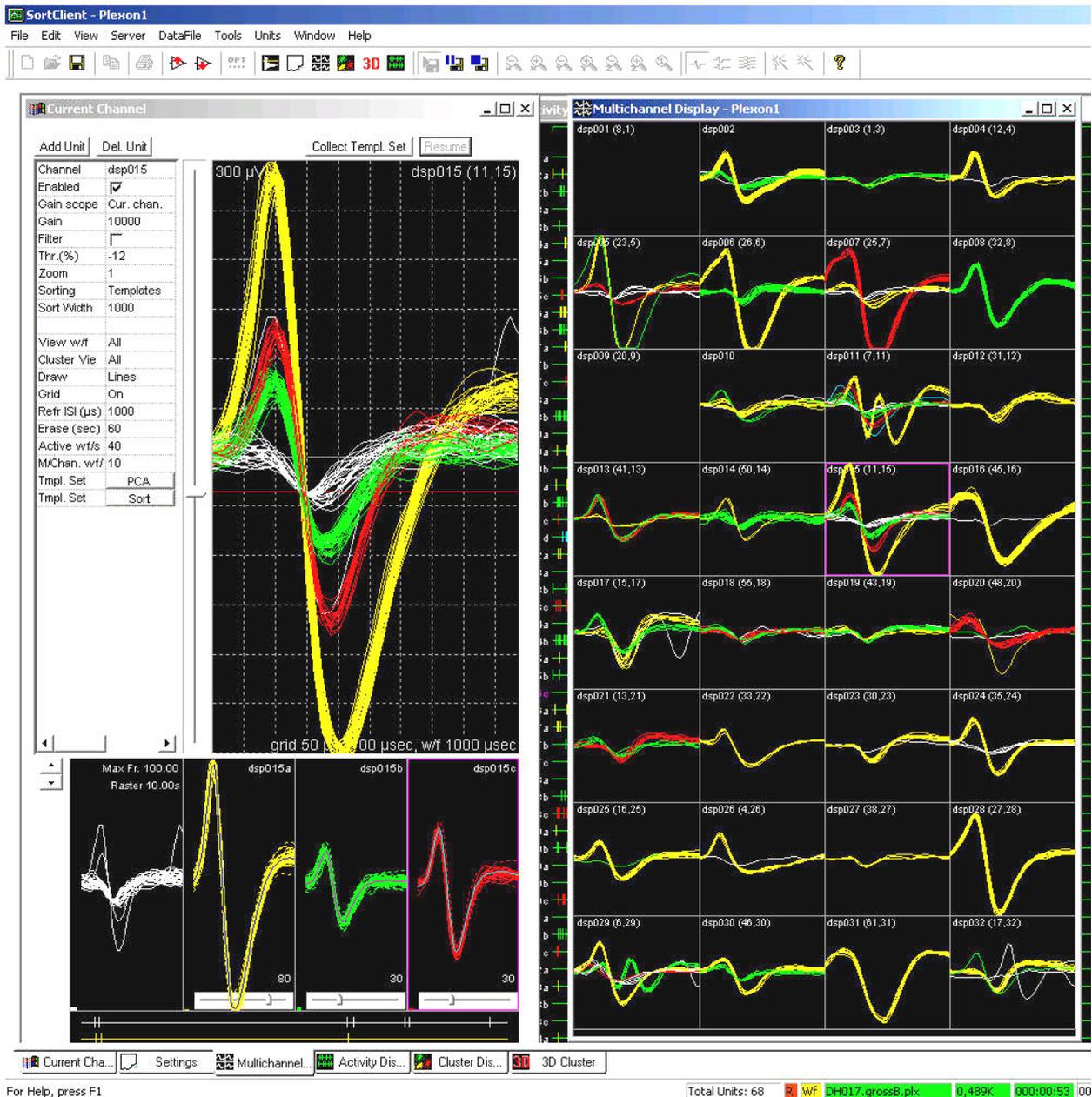
Die Zellaktivität (sowohl im Ruhezustand als auch während bzw. nach erfolgter Magnetstimulation) wird mittels dem auf dem Zellchip befindlichen Elektrodenarray abgeleitet.

Über einen speziell für Multi-Elektroden-Signale geeigneten, 64-kanaligen Verstärker<sup>49</sup> werden diese abgeleiteten elektrischen Signale in einen Messrechner gespeist und visualisiert. Parallel zur verschiedenen Methoden der Visualisierung können die Aktivitäten auf ausgewählten Kanälen auch akustisch wiedergegeben werden<sup>50</sup>. So kann sich der Operator des Systems sowohl in Realzeit als auch in einer späteren Offline-Analyse einen Überblick über die neuronale Aktivität

<sup>49</sup> Typ MAP (Multichannel Acquisition Processor) der Firma Plexon Inc., USA

<sup>50</sup> Ein erfasstes Aktionspotenzial äußert sich in diesem Fall durch ein charakteristisches Knacken. Werden mehrere relevante Ableitkanäle gleichzeitig akustisch wiedergegeben, so kann ein geübter Bediener ähnlich wie bei der akustischen Ausgabe eines Geigerzählers die momentane Gesamtaktivität auf dem Zellchip beurteilen.

auf dem Zellchip machen [Gross94]. Exemplarisch sei hier die Visualisierung der einzelnen Kanalaktivitaten mit der Softwareumgebung RASPUTIN (Real-time Acquisition System Programs for Unit Timing in Neuroscience)<sup>51</sup> veranschaulicht. Rechts in Abbildung 4-14 ist eine Übersicht der verfügbaren Einzelkanäle zu sehen, während in der linken Fensterhalfte einzelne Messkanäle zur genaueren Untersuchung ausgewählt werden können.



**Abbildung 4-14:** Beispielbild der rechnergestützten Visualisierung der neuronalen Aktivität auf einem Zellchip des CNNS [Meyer05]. Die Abbildung zeigt einen Screenshot aus der Ein- und Mehrkanalardarstellung der Softwareumgebung RASPUTIN (Fa. Plexon Inc., USA) [Meyer05].

Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass mit diesem Verfahren nicht die gesamte Zellaktivität auf dem Tragerchip erfasst werden kann. Da von den 64 vorhandenen Ableitkanalen typi-

<sup>51</sup> Hersteller: Plexon Inc., USA

scherweise nur etwa 20 – 40 Kanäle brauchbare Messergebnisse mit einer akzeptablen SNR (*signal to noise ratio*, Rauschabstand) beisteuern (die übrigen Ableitstellen liegen zu weit von Nervenzellen entfernt und tragen keine verwertbaren Nutzsignale bei), bekommt der Operator lediglich an diesen wenigen Stellen Einblick in die gesamte Spontanaktivität des Zellrasens. Die Rate der beobachteten Aktivität je Zeiteinheit (sog. *spike rate*; eine einzelne elektrische Spontanaktivität wird wegen des charakteristischen elektrischen Ausschlags auch als *Spike* bezeichnet) liefert dennoch einen brauchbaren Indikator für den Zustand und für die Vitalität des Zellhaufens.

Dabei kann sowohl die gesamte spike rate für alle 64 abgeleiteten Kanäle benutzt werden, als auch die Aktivität einer ausgewählten Gruppe von Kanälen (etwa solche Kanäle, die im Ruhezustand ein gleichmäßiges und vorhersehbares Muster von spontaner Aktivität zeigen).

#### **4.2.1.5 Ergebnisse der Zellversuche**

Die Versuche mit dem oben beschriebenen Versuchsaufbau konnten die Erwartungen leider nicht vollständig erfüllen. Obwohl es nach einigen Modifikationen des Aufbaus prinzipiell möglich war, eine Reaktion des Zellhaufens auf eine repetitive Reizserie festzustellen, gelang es nicht, durch magnetische Stimulation direkt Aktionspotenziale auszulösen. So war es lediglich indirekt möglich, über Änderungen in der detektierten spike rate einen Einfluss der Felder auf die Zellkultur festzustellen.

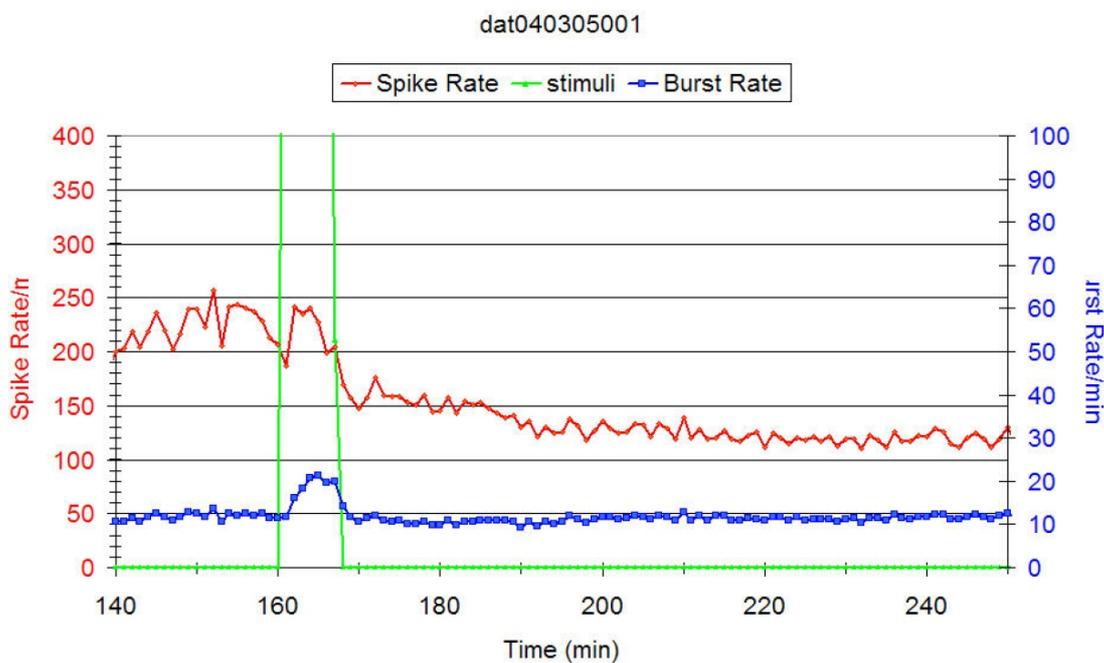
Es gibt vermutlich mehrere Ursachen dafür, dass mit oben vorgestelltem Versuchsaufbau keine Depolarisierung der Nervenleitungen erreicht werden konnte. Diese liegen in der Natur des *in vitro* Setups; so bilden die Nervenzellen auf dem Chip nur marklose Axone aus, die deutlich schwerer zu reizen sind als markhaltige (myelinisierte) Axone. Des Weiteren sind die Axonleitungen im Vergleich zu *in vivo* Szenarien sehr kurz, ihre Länge beträgt selten mehr als 1 mm [Meyer05], so dass die örtliche Ausbildung von Potenzialunterschieden an einem Axon erschwert wird.

Dennoch konnte das Ausbleiben einer direkten Reizwirkung nicht komplett verstanden werden. Offensichtlich sind die bisher berücksichtigten magnetischen Feldparameter, der Betrag und der räumliche Gradient des B-Feldes sowie der dadurch hervorgerufene E-Feld-Gradient alleine noch kein Garant für die Auslösung eines Aktionspotenzials. Anscheinend treten bei der geometrischen Skalierung des Gesamtaufbaus Phänomene auf, die bisher noch keine Berücksichtigung gefunden haben. Die Arbeit [Wendicke06] geht noch genauer auf diese Problematik ein.

Für die vorliegende Arbeit bleibt die Feststellung, dass es ohne die direkte Auslösung eines Aktionspotenzials unmöglich ist, die Reizwirkung von verschiedenen zeitlichen Feldverläufen quantitativ zu evaluieren.

Im Rahmen der Arbeit [Meyer05] konnten allerdings Langzeiteffekte auf verschiedene Stimulationsfrequenzen, -intensitäten und auf unterschiedliche Zeitspannen der Applikation beobachtet werden.

Auch dieses Ergebnis ist erstaunlich; Meyer konnte in oben genannter Arbeit zeigen, dass der Zellverbund auf repetitive Stimulationsprotokolle (Gesamtdauer zumeist mehrere Minuten) mit einer Verminderung, teilweise aber auch mit einer Erhöhung der Spontanaktivität reagierte. Meyer konnte dabei sowohl reversible als auch irreversible Effekte beobachten, für die der derzeitige Stand der Technik noch keine Erklärung bietet.



**Abbildung 4-15: Beispiel einer irreversiblen Verminderung der spike rate (rot) in Folge einer repetitiven Stimulation mit 50 Rechteckpulsen zu je 500  $\mu$ s, verteilt über 7 Minuten [Meyer05].**

Eine Erklärung der Beobachtungen scheint nicht trivial, da trotz intensiver Bemühungen (204 Einzelexperimente an 24 verschiedenen Zellkulturen im Rahmen der Arbeit [Meyer05]) bisher noch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Stimulationsparametern und der mittelbaren Reaktion der Zellkultur gefunden werden konnte.

## 4.2.2 Tierexperimente

Nachdem die oben beschriebenen Versuche am neuronalen Zellrasen nicht den gewünschten Erfolg brachten und ein quantitativer Vergleich von verschiedenen Strom-Zeitverläufen der Erregung praktisch nicht möglich war, folgte der Versuch, eine Verifikation der Simulationsergebnisse mittels *in vivo* Experimenten am Säugetier durchzuführen. Durch eine authentische „Netzwerkstruktur“ (Anordnung und Verlauf der Nervenzellen) und die natürliche Zellumge-

bung (in vivo – Untersuchung, kein Nährmedium nötig) werden hier wesentlich aussagekräftigere Ergebnisse erwartet.

Da eine erfolgreiche Reizung mit der Mikrostimulationsspule aus Kapitel 4.2.1.2 zweifelhaft erscheint und mit größeren Spulen die Strompulsform nicht mehr frei angepasst werden kann, soll in diesen Versuchen auf die Reizeinkopplung mittels Magnetfeld verzichtet werden. Stattdessen sollen die Nervenleitungen über direkte Einbringung des Reizstroms depolarisiert werden. Mit diesem Vorgehen sollte eine Validierung der in Kapitel 4.1.4 simulierten Ergebnisse möglich sein, da dieser Reizstromverlauf direkt dem injizierten Stromverlauf bei der rechnergestützten Axonsimulation entspricht. Entsprechend der in Kapitel 4.1.2 hergeleiteten Analogie kann damit in einem weiteren Schritt der Vergleich zur magnetischen Neurostimulation gezogen werden.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität entstand also ein Versuchsaufbau, in dem der interessierende Stromverlauf mittels direkter elektrischer Stimulation in die Nervenleitung des Versuchstiers (Ratte) appliziert werden kann.

Die Tierexperimente erfolgten als so genannte Huckepackversuche im Rahmen des regulären Versuchsprogramms der Kleintierklinik, das bedeutet, dass die Versuchstiere im Rahmen anderweitiger Experimente bereitgestellt und geopfert wurden; die hier beschriebenen elektrischen Stimulationsexperimente am freigelegten Nerven wurden bei diesen Tieren zusätzlich (huckepack) durchgeführt, ohne das primären Versuchsprogramm zu beeinträchtigen. Die Vorteile dieser Durchführung liegen zum einen in der Tatsache, dass für die hier beschriebenen Experimente keine Tiere bereitgestellt und geopfert werden mussten (Kostenvorteil und ethisch einwandfreie Lösung), und zum anderen im wesentlich verringerten Verwaltungsaufwand, da das Genehmigungsverfahren für solche Huckepack-Versuche schneller und unkomplizierter ist als ein eigens für diesen Zweck angesetztes Tierexperiment.

#### ***4.2.2.1 Pulsquellen für Tierexperimente***

Wie beschrieben wird im Rahmen dieses Tierexperiments eine direkte elektrische Stimulation der Nervenzellen durchgeführt. Aus Erfahrungswerten seitens der Medizinischen Kleintierklinik war bereits bekannt, dass für eine erfolgreiche Stimulation des freigelegten Nerven einer Ratte Ströme von wenigen Milliampère ( $\leq 5$  mA) ausreichend sind, die Elektrodenspannung erreicht dabei Werte von wenigen Volt ( $\leq 10$  V).

##### ***Vorgabe der Pulsform***

Aufgrund der positiven Erfahrungen aus [Meyer05] wurde entschieden, auch für die Tierexperimente die Pulsformerzeugung mittels PC-Soundkarte beizubehalten. Zur Erhöhung der möglichen Signaldynamik kam als Soundkarte diesmal ein hochwertiges Produkt mit einer Abtastfre-

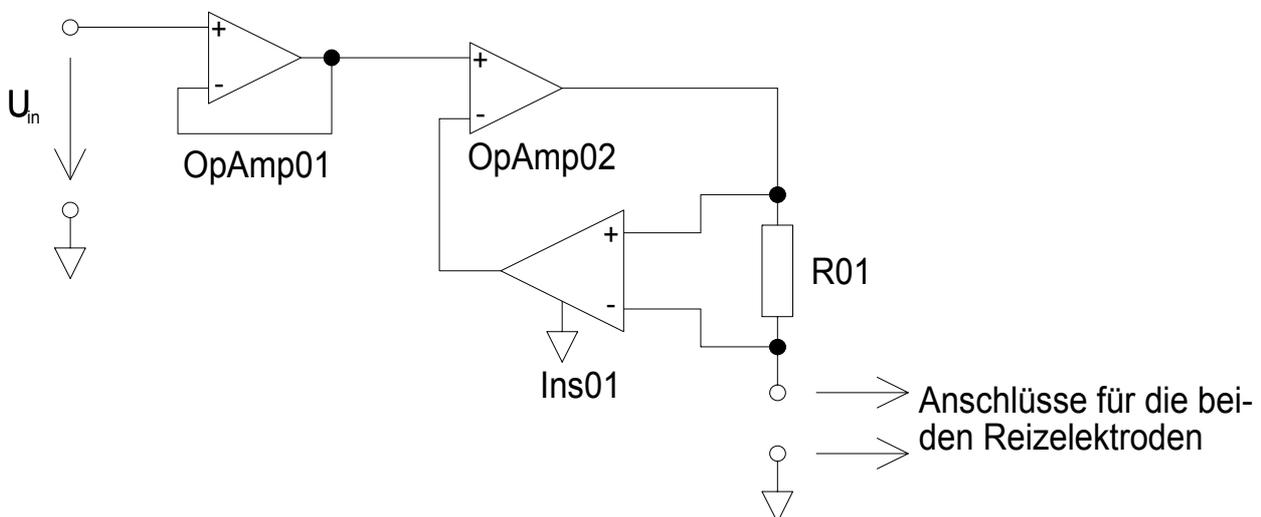
quenz von 192 kHz zur Anwendung<sup>52</sup>, so dass auch schnelle Vorgänge und steile Flanken im Signalverlauf originalgetreu wiedergegeben werden können. Im Rahmen der Arbeit von Milling [Milling05] wurde durch Ausgangsmessungen bestätigt, dass diese Karte bis zu einer Frequenz von 40 kHz sehr gute Ergebnisse liefert, was Signaltreue, Linearität und Signalrauschen betrifft. Für eine Wiedergabe der in Kapitel 4.1 simulierten Signalverläufe ist diese Hardwarelösung somit bestens geeignet.

Um die Signalverläufe softwareseitig zu generieren, kam wie bereits bei den Zellversuchen (Kapitel 4.2.1.3) beschrieben der Soundeditor Goldwave zum Einsatz.

### **Einprägung des Reizstroms**

Um den Einfluss von Kontakt- und Übergangswiderständen zu eliminieren und eine echte Stromeinprägung vornehmen zu können, wurde von der Verwendung eines Audioverstärkers, wie er noch in der Arbeit von Meyer [Meyer05] zur Anwendung kam, Abstand genommen. Stattdessen wurde ein hochgenauer und schneller Spannung-Strom-Wandler aufgebaut, der die Ausgangsspannung der Soundkarte in Form eines dazu proportionalen Reizstroms über die Reizelektroden ins Gewebe einprägt.

Da die tatsächlich benötigten Stromstärken vor Beginn der Experimente noch nicht bekannt waren, lassen sich die Ausgangsgrößen des Wandlers über Bauteilparameter in weiten Grenzen anpassen. Das Prinzipschaltbild des Spannung-Strom-Wandlers zeigt Abbildung 4-16:



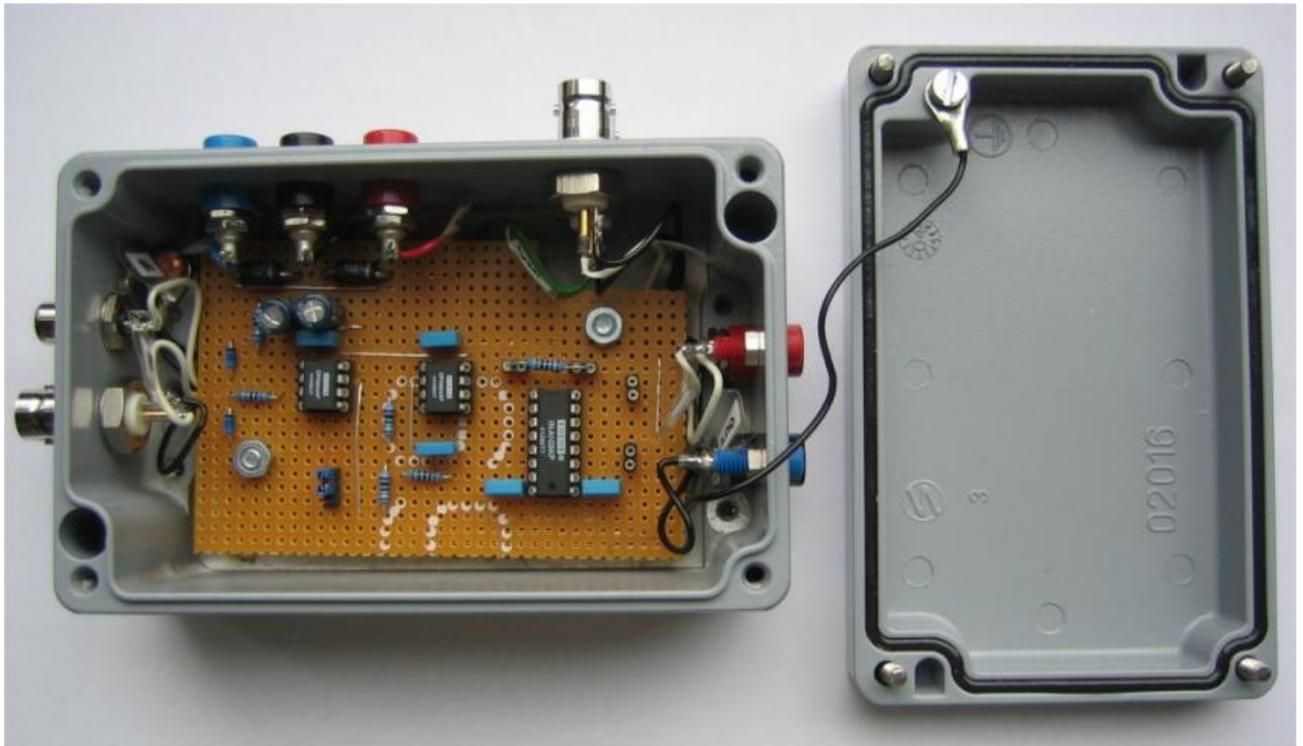
**Abbildung 4-16: Spannung-Strom-Wandler für die direkte elektrische Nervenreizung im Tierexperiment.**

Hierbei dient der Spannungsfollower OpAmp01 als Impedanzwandler und Eingangsverstärker. Der nachfolgende Operationsverstärker OpAmp02 liefert den Reizstrom für die Stimulationselektro-

<sup>52</sup> Typ Audigy 2 ZS der Firma CREATIVE, Singapur

den; sein Ausgangsspannungsbereich abzüglich des zu erwartenden Spannungsabfalls an R01 stellt den möglichen Spannungsbereich an den Elektroden dar. Durch den Stromshunt R01 und den Instrumentenverstärker Ins01 wird die Gegenkopplung realisiert, die die eigentliche Spannung-Strom-Wandlung darstellt. Über die Dimensionierung des Shuntwiderstands und die Einstellung der Verstärkung des Instrumentenverstärkers wird das Übersetzungsverhältnis des Wandlers festgelegt.

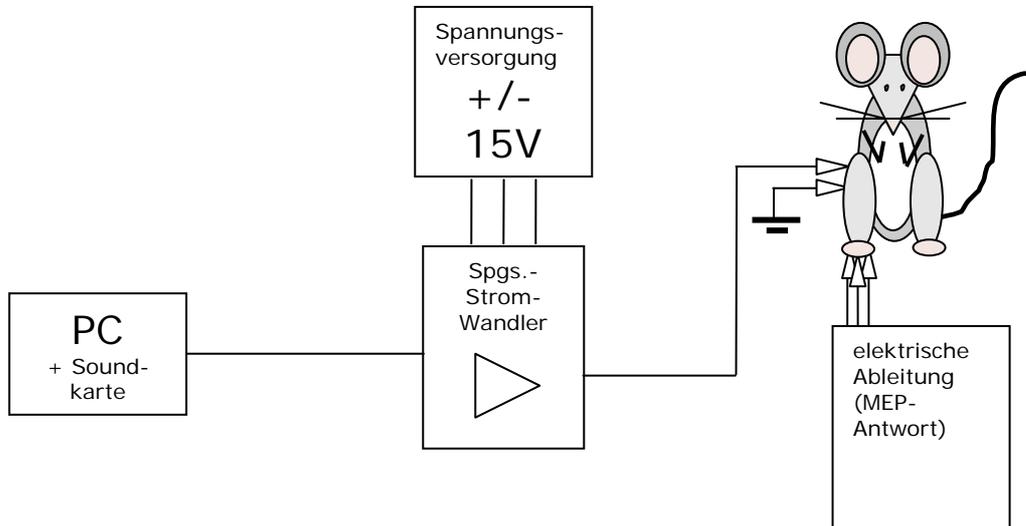
Versorgt wird die Schaltung über eine symmetrische Festspannungsquelle, so dass sowohl positive als auch negative Reizströme eingepreßt werden können. Abbildung 4-17 zeigt die fertige Schaltung, aufgebaut in einem robusten Metallgehäuse.



**Abbildung 4-17: Fertig aufgebauter Spannung-Strom-Wandler für die Tierexperimente.**

#### 4.2.2.2 Versuchsaufbau

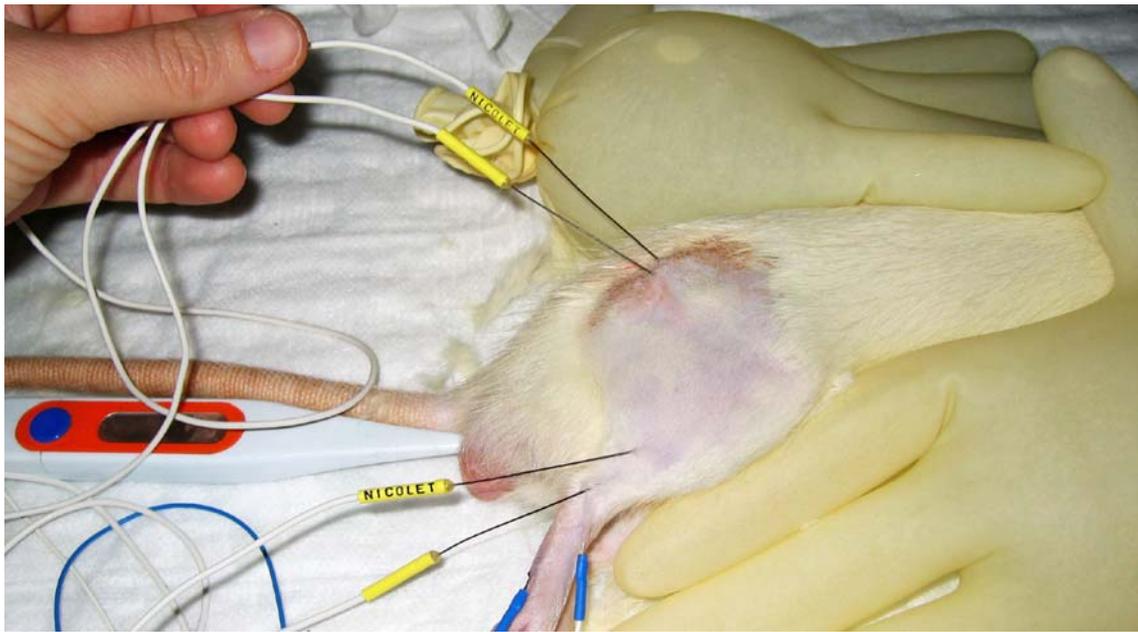
Abbildung 4-18 zeigt schematisch den Aufbau, wie er für die Experimente in der Medizinischen Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München zum Einsatz kam:



**Abbildung 4-18: Schematischer Versuchsaufbau zur elektrischen Stimulation.**

Die Einbringung des Reizstroms erfolgte über Nadelelektroden, Stimulationsziel war die Oberschenkelmuskulatur des Versuchstiers (Labormaus). Zusätzlich wurde eine elektrische Ableitung der MEP-Signale<sup>53</sup> vorgesehen, um eine evtl. erfolgte Nervenreizung zuverlässig detektieren zu können. Die Signalauswertung der elektrischen Muskelableitung wurde mit einem Gerät vom Typ Keypoint der Firma Medtronic, USA durchgeführt.

<sup>53</sup> MEP: muscle evoked potential, also das messbare elektrische Signal, das durch Kontraktion eines Muskels entsteht.



**Abbildung 4-19: Elektrische Stimulation des Versuchstiers mittels Nadelelektroden (oben), unten im Bild die Elektroden für die Ableitung der muskelevozierten Signale.**

Die interessierenden Strompulsformen, die mit dem Programm Goldwave vorbereitet worden waren (vgl. voriges Kapitel), wurden mit der frei erhältlichen Software Winamp der Firma Nullsoft<sup>54</sup> abgespielt.

#### ***4.2.2.3 Kathodischer und anodischer Reizstrom im Tierexperiment***

Die einzelnen Axone der verwendeten Versuchstiere besitzen einen sehr geringen Durchmesser. Es war daher im Rahmen eines einfachen Versuchsaufbaus nicht möglich, eine intrazelluläre Injektion des Reizstroms mittels einer Nadelelektrode vorzunehmen. Da bei den hier durchgeführten Experimenten beide Reizelektroden im extrazellulären Raum positioniert wurden, unterscheidet sich die Reizstromeinbringung deutlich von der intrazellulären Einbringung, die bei den Simulationen am elektrophysiologischen Nervenmodell (Kapitel 4.1) angenommen wurde.

---

<sup>54</sup> <http://www.winamp.com>

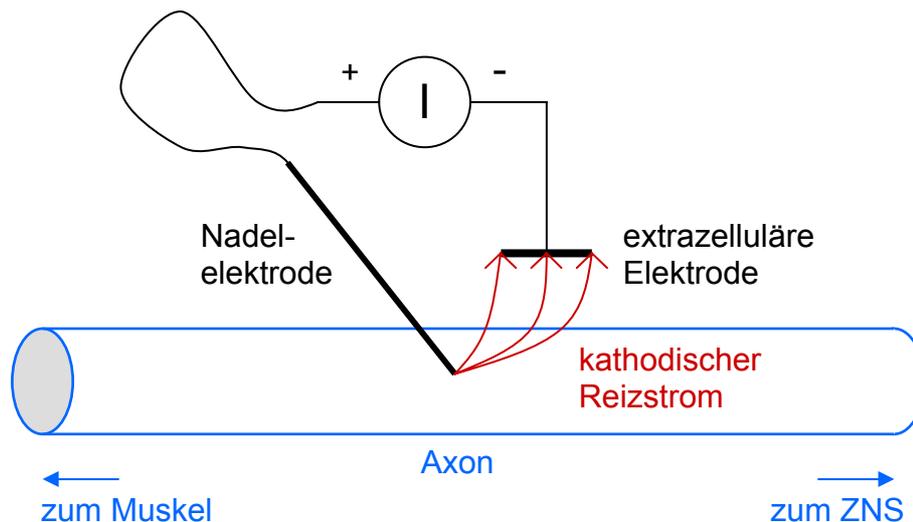


Abbildung 4-20: Intrazelluläre Einprägung des Reizstroms mittels Nadelelektrode. Diese Art der Stromeinbringung wurde auch im elektrophysiologischen Nervenmodell simuliert, es kommt in dem hier gezeigten Beispiel nur zu einem kathodischen Reizstrom durch die Membran.

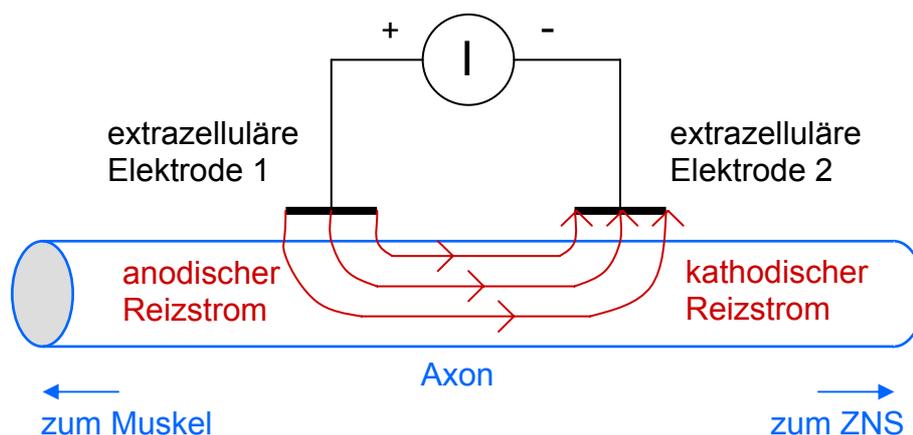


Abbildung 4-21: Extrazelluläre Einprägung des Reizstroms, wie sie auch in den Tierexperimenten zur Anwendung kam. Unabhängig von der Polung der beiden Elektroden kommt es immer zu einem kathodischen und einem anodischen Reizstrom durch die Membran.

Wie Abbildung 4-21 deutlich macht, gibt es unabhängig von der Polung der beiden Reizelektroden immer einen Axonabschnitt, der einen anodischen Reizstrom erfährt (unter der positiven Elektrode) und analog immer einen Abschnitt, der durch einen kathodischen Strom depolarisiert wird (unter der negativen Elektrode). Da prinzipiell beide Stromrichtungen in der Lage sind, ein Aktionspotenzial auszulösen (vgl. „Anodic Break“ im Kapitel 4.1.4) und zudem der stimulierte Nerv aus einem ganzen Bündel von Axonen besteht, wird die Reizantwort ungeachtet der Elektrodenpolung aus einer Mischung von anodischen und kathodischen Reizwirkungen bestehen. Es ist daher vermutlich nicht sinnvoll, bei den beschriebenen Tierexperimenten so wie Milling [Milling05] und Rank [Rank06] von einer kathodischen bzw. anodischen Stimulation zu sprechen. Stattdessen soll hier einfach von einer positiven und einer negativen Polarität des Reiz-

stroms gesprochen werden, um eine Verwechslung mit der Polarisationswirkung an der Zellmembran auszuschließen. Die positive Polarität des Reizstroms wird hier definiert als der Fall, in dem die positive Elektrode näher am Zielmuskel positioniert ist, die negative Elektrode näher am ZNS (siehe auch Abbildung 4-21).

Da nicht sicher ist, ob die Polarität der Elektroden bei externer Applikation trotzdem einen Einfluss auf die Reizwirkung hat (und falls ja, welchen), wurden bei den Experimenten beide Polungen berücksichtigt und ausgewertet.

#### ***4.2.2.4 Ergebnisse der Tierexperimente***

Da für die Tierexperimente nur eine begrenzte Anzahl von Versuchsterminen zur Verfügung stand, wurde entschieden, eine relativ grobe Klassifizierung der elektrischen Reizwirkung vorzunehmen, damit im Rahmen der Versuchsserie eine möglichst große Anzahl von Pulsformen evaluiert werden kann.

Zu diesem Zweck wurden bereits im Vorfeld der Experimente alle interessierenden Pulsformen mit verschiedenen Amplituden in 10 % - Schritten von 10 % bis 100 % (Vollauschlag) abgespeichert. Anschließend wurde ein Referenzpuls definiert, mit dem alle anderen Pulsformen verglichen werden sollten. Die Wahl fiel dabei auf die Rechteck-Vollwelle mit zunächst fallender Flanke (im Simulations-Kapitel als anodische Rechteck-Vollwelle beschrieben) als Referenz. Diese Pulsform hatte bei ersten Vorversuchen im Rahmen der Arbeit von Milling [Milling05] von allen untersuchten Pulsformen die niedrigste Stromamplitude benötigt, um eine erfolgreiche Muskelantwort zu erzeugen.

Zu Beginn jedes Tierexperiments wurde nun der globale Lautstärkepegel der PC-Soundkarte (proportional zum elektrischen Pegel am Ausgang) so justiert, dass der Zielmuskel des Versuchstiers bei einer Amplitude des Referenzpulses (Rechteck-Vollwelle) von 50 % gerade eben eine erkennbare Reaktion aufzeigte.

In der Folge wurde nun bei allen anderen Pulsformen durch iteratives Vorgehen die Amplitude gesucht, bei der der Zielmuskel wieder eine vergleichbare Reaktion zeigte wie bei Abgabe des Referenzpulses mit Amplitude 50 %. Dadurch ist ein quantitativer Vergleich der Reizwirkung der verschiedenen Pulsformen möglich. Bei insgesamt vier Versuchsterminen war es im Rahmen der Arbeiten von J. Milling [Milling05] und D. Rank [Rank06] möglich, zwei komplette Sätze von Versuchsergebnissen zu insgesamt 12 Pulsformen zu gewinnen.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 4-5 gegenübergestellt:

Pulsform	Benötigter Pegel	Benötigter Pegel	Benötigter Strom nach Simulation	
	[Milling05]	[Rank06]	k/a	gemittelt
Rechteck Halbwelle (pos.)	100 (200 % Ref.)	60 (120 % Ref.)	79,1 (k)	345,7 (148 % Ref.)
Rechteck Halbwelle (neg.)	100 (200 % Ref.)	70 (140 % Ref.)	612,3 (a)	
Sinus Halbwelle (pos.)	80 (160 % Ref.)	90 (180 % Ref.)	117,9 (k)	723,5 (310 % Ref.)
Sinus Halbwelle (neg.)	90 (180 % Ref.)	80 (160 % Ref.)	1329 (a)	
Cosinus Halbwelle (pos.)	---	60 (120 % Ref.)	404,1 (k)	408,2 (175 % Ref.)
Cosinus Halbwelle (neg.)	60 (120 % Ref.)	70 (140 % Ref.)	412,3 (a)	
Rechteck Vollwelle (pos.)	50 (100 % Ref.)	40 (80 % Ref.)	229,0 (k)	233,7 <i>(Referenz)</i>
Rechteck Vollwelle (neg.) <i>(Referenz)</i>	50 <i>(Referenz)</i>	50 <i>(Referenz)</i>	238,4 (a)	
Sinus Vollwelle (pos.)	50 (100 % Ref.)	50 (100 % Ref.)	321,6 (k)	326,7 (140 % Ref.)
Sinus Vollwelle (neg.)	60 (120 % Ref.)	60 (120 % Ref.)	331,7 (a)	
Cosinus Vollwelle (pos.)	60 (120 % Ref.)	70 (140 % Ref.)	547,1 (k)	469,0 (201 % Ref.)
Cosinus Vollwelle (neg.)	50 (100 % Ref.)	60 (120 % Ref.)	390,9 (a)	

**Tabelle 4-5: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Tierexperimenten und der simulierten Werte.**

Leider war es aufgrund der beschränkten Zahl von Versuchsterminen noch nicht möglich, statistisch belegbare Ergebnisse zu den aufgeführten Pulsformen zu generieren, daher sind auch die Messergebnisse aus zwei kompletten Versuchsdurchgängen explizit aufgeführt (in Tabelle 4-5 sind die Spalten gemäß des Ursprungs der Werte mit [Milling05] bzw. [Rank06] gekennzeichnet). Dennoch können anhand der vorliegenden Ergebnisse einige Aussagen zu den Tierexperimenten getroffen werden.

So bestätigt sich offensichtlich die in Kapitel 4.2.2.3 geäußerte Vermutung, dass bei der elektrischen Reizung mit externen Elektroden die Polung keinen erkennbaren Einfluss auf die Reizwirkung des Stroms hat, dass es also sekundär ist, in welcher Richtung der Reizstrom durch das

Cytoplasma des Axons fließt. Anders als bei der intrazellulären Stromeinbringung, wo die Reizwirkung der kathodischen und der anodischen Stromrichtung sich teilweise um eine Größenordnung unterscheidet, liegt bei der extrazellulären Stimulation der Unterschied zwischen positiver und negativer Pulsform bei maximal einem Diskretisierungsschritt der Messung, also bei 10 % (vgl. Tabelle 4-5). Auch die Richtung dieser Abweichung ist nicht eindeutig: So zeigen insgesamt sechs Messungen in der Tabelle einen größeren Strombedarf bei negativer Stromorientierung, drei Messungen bei positiver Stromorientierung, und bei zwei Messungen ist die benötigte Stromamplitude unabhängig von der Polarität.

Aus diesem Grund ist es auch nicht angebracht, diese Ergebnisse der positiven bzw. negativen Stromrichtung direkt mit einem simulierten kathodischen bzw. anodischen Reizstrom in Bezug zu setzen und zu vergleichen, wie es in [Milling05] und in [Rank06] postuliert wurde. Denn alles deutet darauf hin, dass wie in Kapitel 4.2.2.3 beschrieben in der Nervenfasern stets eine Kombination aus kathodischer und anodischer Reizwirkung auftritt.

Um diesem Umstand Rechnung zu tragen und um ein gewisses Maß an Vergleichbarkeit herzustellen, wurde in der letzten Spalte von Tabelle 4-5 für jede Pulsform ein gemittelter Wert für die simulierte Reizstromamplitude ergänzt, der die berechneten Werte für eine kathodische und anodische Stromeinbringung (vorletzte Tabellenspalte) zu gleichen Teilen berücksichtigt.

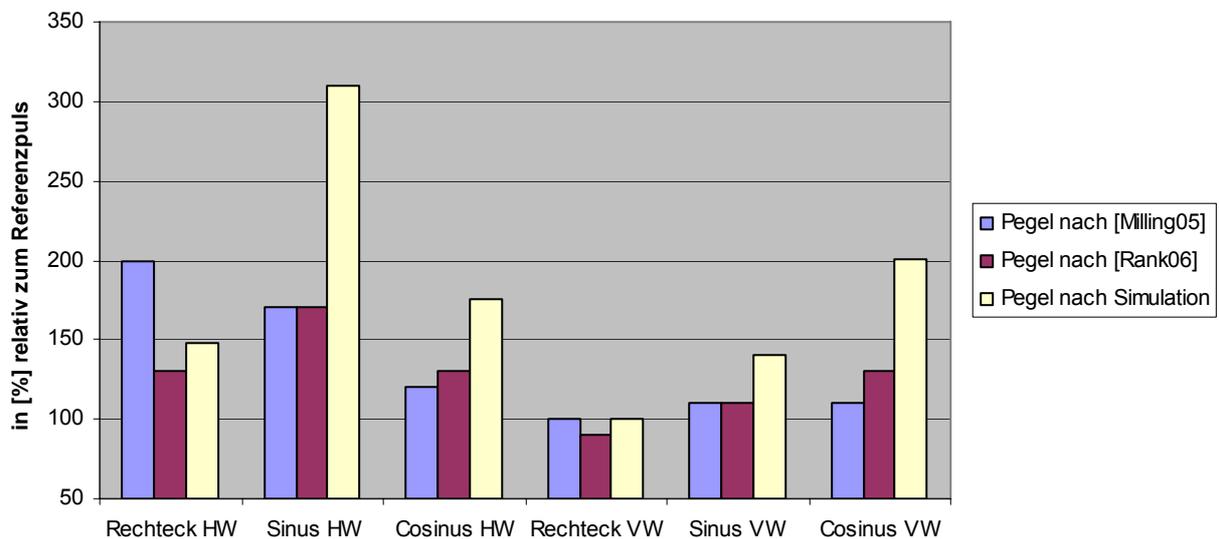
Analog kann mit den experimentell ermittelten Werten für die Stromamplitude verfahren werden, nachdem wie oben beschrieben kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Stromrichtung (pos./neg.) und dem Reizergebnis festgestellt werden konnte.

Werden nun noch alle Zahlenwerte durch Prozentangaben relativ zum Referenzpuls ersetzt, sieht die vereinfachte Tabelle der Messwerte und Simulationsergebnisse wie folgt aus:

Pulsform	Benötigter Pegel nach [Milling05]	Benötigter Pegel nach [Rank06]	Benötigter Pegel nach Simulation
	[% rel.]	[% rel.]	[% rel.]
Rechteck HW	200	130	148
Sinus HW	170	170	310
Cosinus HW	120	130	175
Rechteck VW	100	90	100
Sinus VW	110	110	140
Cosinus VW	110	130	201

**Tabelle 4-6: Vereinfachte Tabelle zu den experimentellen und den simulierten Werten der benötigten Reizstrom-Amplituden (HW = Halbwelle, VW = Vollwelle).**

Damit ist das Datenvolumen übersichtlich genug für eine grafische Darstellung der Ergebnisse:



**Abbildung 4-22: Grafische Gegenüberstellung der benötigten Reizstromamplituden.**

Obwohl für einen stichhaltigen Beweis noch eine größere Anzahl von Tierexperimenten wünschenswert gewesen wäre, lassen sich anhand von Abbildung 4-22 bereits erste Hinweise auf die physiologische Wirksamkeit der verschiedenen Strom-Zeit-Verläufe ableiten.

Deutlich ist, dass die Rechteck-Vollwelle sowohl im Versuch als auch in der Simulation die beste Reizwirkung von allen untersuchten Pulsformen hat.

Bemerkenswerterweise ist bei der Cosinus-Pulsform praktisch kein Unterschied zwischen Halb- und Vollwelle erkennbar. Dagegen scheinen bei der Rechteck- und bei der Sinusform die Vollwellen-Pulse den Halbwellen-Pulsen jeweils deutlich überlegen.

Welche Merkmale der Pulsform entscheiden nun über eine gute Reizwirkung? Das Ergebnis legt den Schluss nahe, dass insbesondere ein Polaritätswechsel, also eine Stromumkehr während des Stimulationspulses die Reizwirkung erhöht. Anders ist das schlechte Abschneiden der Rechteck- und der Sinus-Halbwellen (vgl. Abbildung 4-22) kaum zu erklären, da die dazugehörigen Vollwellen sogar eine ausnehmend gute Reizwirkung besitzen.

Die Tatsache, dass ein Polaritätswechsel die Reizwirkung eines Reizstrompulses sogar verstärken kann, ist ein weiterer Grund dafür, die in Kapitel 4.1.4.3 vorgestellten polyphasischen Pulse noch eingehender zu untersuchen. Leider blieb im Rahmen der Tierexperimente nur wenig Zeit, diese Pulsformen auf ihre Reizwirkung hin zu testen. Dennoch wurden im Rahmen der Arbeit [Rank06] einige Experimente mit Cosinus-Burstpulsen am Versuchstier durchgeführt.

Eine Versuchsreihe mit verschiedener Zahl von Wellenzügen bei gleicher Gesamt-Pulsdauer von 500  $\mu\text{s}$  ist in Abbildung 4-23 aufgeführt:

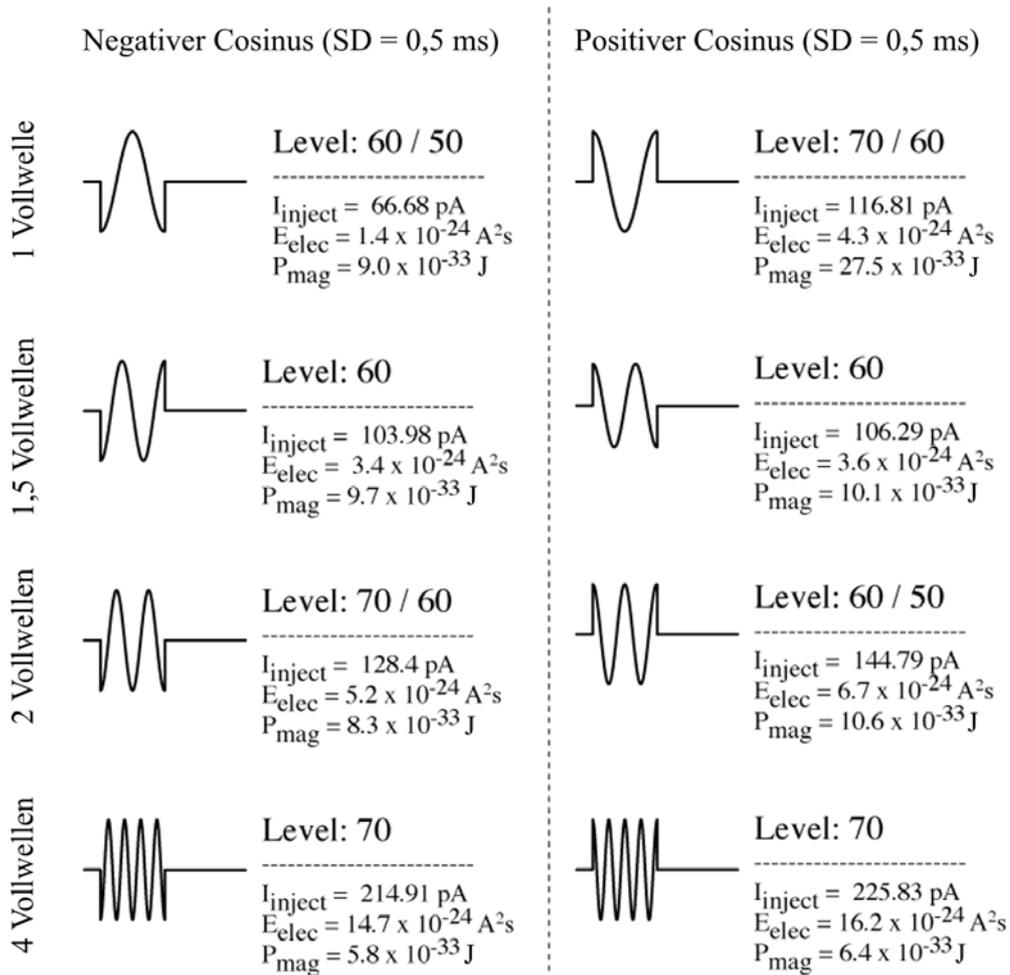


Abbildung 4-23: Reizwirkung verschiedener polyphasischer Strompulse mit Cosinus-Grundform [Daten aus Rank06].

Der Zahlenwert „Level“ bezeichnet dabei den Reizpegel, der für die jeweilige Pulsform im Tierexperiment als Schwellwert festgestellt wurde. Für einen und für zwei komplette Wellenzüge liegen jeweils zwei Messwerte vor, da die entsprechenden Versuche an zwei Tieren durchgeführt werden konnten.

Zum direkten Vergleich wurden für jede Pulsform auch der simulierte Schwellstrom  $I_{\text{inject}}$  angegeben sowie die beiden Indikatoren für die elektrische Energie ( $E_{\text{elec}}$ ) und die magnetische Energie ( $E_{\text{mag}}$ ) berechnet (vgl. Formeln 4-19 und 4-21).

Wie aus der Abbildung hervorgeht, haben die untersuchten polyphasischen Pulsformen tatsächlich sehr gute Reizeigenschaften. Sie liegen mit einem benötigten Pegel von zumeist 60 – 70 % zwar nur im Mittelfeld der untersuchten Pulsformen (vgl. Tabelle 4-5), doch wenn man die Veränderung des Indikators für die magnetische Energie  $E_{\text{mag}}$  in Abbildung 4-23 betrachtet, so stellt man fest, dass diese bereits in der Simulation mit steigender Zahl von Wellenzügen sinkt.

Da sich auch bei den praktischen Versuchen am Tier der benötigte Pegel des Reizstroms nicht signifikant erhöht (im Gegensatz zu den simulierten Daten am Nervenmodell), ergibt sich hier sogar ein noch positiveres Bild zugunsten der polyphasischen Wellenformen.

Da bei gleich bleibender Stromamplitude die aufzuwendende magnetische Energie (Applikation durch Magnetstimulation, vgl. Formel 4-21) mit steigender Frequenz quadratisch abnimmt, scheint die Erhöhung der Anzahl der Wellenzüge bei gleich bleibender Pulsdauer eine besonders aussichtsreiche Methode, um die Energieeffizienz der magnetischen Nervenreizung signifikant zu erhöhen.

### 4.3 Konsequenzen für die magnetische Neurostimulation

Wie lassen sich nun die Ergebnisse dieses Kapitels auf die magnetische Neurostimulation übertragen? Zunächst sei daran erinnert, dass sowohl in der Simulation am Nervenmodell (Kapitel 4.1) als auch bei den experimentellen Tierexperimenten (Kapitel 4.2.2) ein Reizstrom im Zielgewebe betrachtet wurde. Um einen solchen Stromverlauf mittels magnetischer Neurostimulation zu induzieren, ist gemäß der Herleitung in Kapitel 4.1.2 ein Spannungsverlauf an der Stimulationsspule nötig, der proportional zum Zeitverlauf des gewünschten Reizstroms im Gewebe ist. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 4-24 für das Beispiel der biphasischen Halbwelle schematisch skizziert:

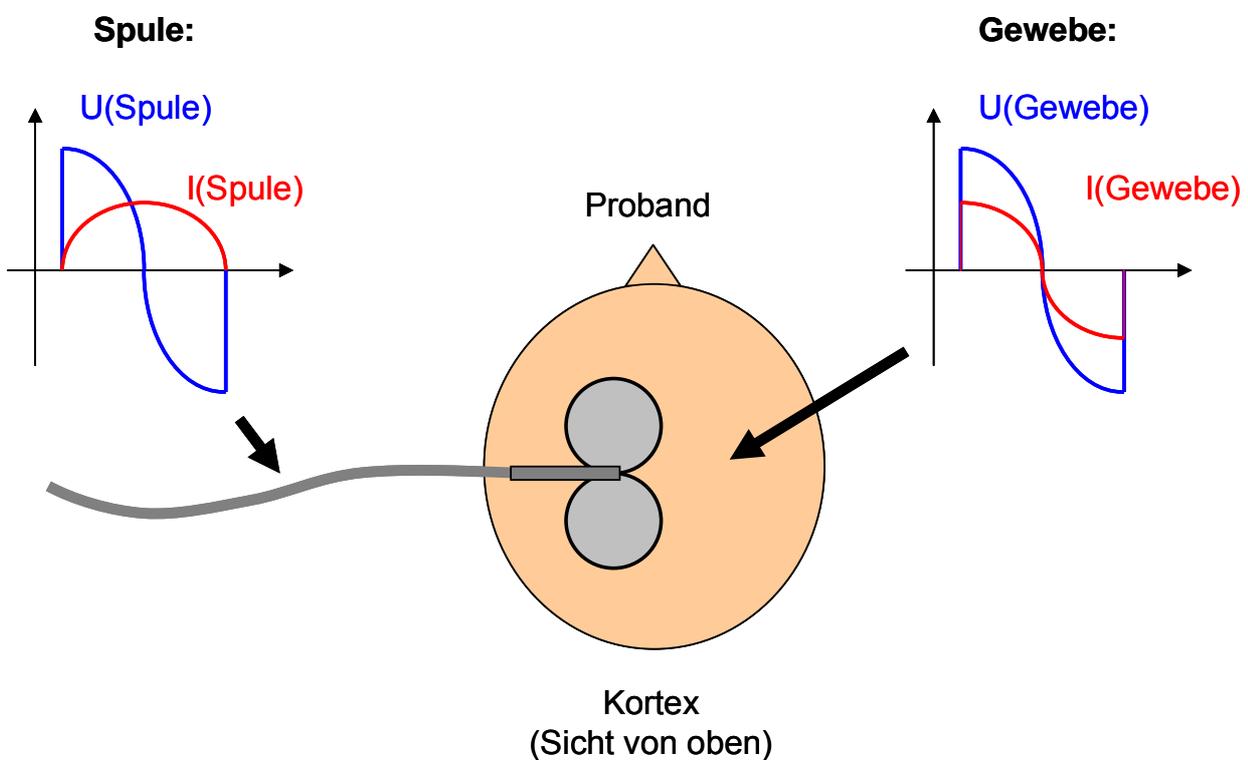


Abbildung 4-24: Spannungs- und Stromverlauf an der Behandlungsspule eines magnetischen Neurostimulators und induzierter Reizstrom im Zielgewebe (schematisch).

Dies deckt sich im Übrigen auch mit den Zellversuchen in Kapitel 4.2.1, wo die interessierenden Wellenformen direkt als treibender Spannungsverlauf für die Mikrostimulationsspulen verwendet wurden.

Untersucht wurde also stets der Zeitverlauf des induzierten Reizstroms im Gewebe, qualitativ gleichbedeutend mit dem Spannungsverlauf an der Behandlungsspule eines magnetischen Neurostimulators.

Gegenstand der Untersuchungen waren dabei nicht nur Pulsformen, die bereits im aktuellen Stand der Technik zur Anwendung kommen (z.B. Cosinushalb- und vollwellen als Resultat eines biphasischen Halb- bzw. Vollwellenpulses des Neurostimulators), sondern auch andere prinzipielle Pulsformen, für deren Erzeugung noch keine entsprechende Schaltungstopologie existiert. Durch diese Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Reizpulse mit Stromrichtungs- umkehr im Allgemeinen offensichtlich eine stärkere Reizwirkung entfalten als vergleichbare Pulse ohne Polaritätswechsel.

Und speziell im Hinblick auf die Einkopplung des Reizstroms über ein transientes Magnetfeld wurde gezeigt, dass eine Anhebung der Frequenz bei gleichzeitiger Steigerung der Anzahl der Wellenzüge ein viel versprechender Weg ist, um Stimulationspulse mit einer verbesserten Reiz- effizienz zu kreieren. In wieweit sich diese Erkenntnisse mit der derzeit verfügbaren Technologie bereits realisiert werden können, muss noch geprüft werden. Insbesondere die schaltenden Bau- teile, die im Leistungskreis eines jeden magnetischen Neurostimulators zum Einsatz kommen, verbieten derzeit noch eine starke Anhebung der Frequenz im Leistungskreis, wie in Kapitel 3.3.2 bereits beschrieben wurde. Des Weiteren sind aktuelle Behandlungsspulen noch nicht für die geforderten hohen Frequenzen optimiert (Leiterverluste durch Stromverdrängung steigen mit der Frequenz).

Zu dem hier beschriebenen Vorgehen der Optimierung des zeitlichen Reizstrom-Verlaufs lässt sich abschließend bemerken, dass sich beim Vergleich von theoretischen und experimentellen Untersuchungen insgesamt eine erfreulich ausgeprägte Konsistenz der Ergebnisse zeigte. Dies deutet darauf hin, dass sich beide Herangehensweisen prinzipiell für eine Prädiktion der Reiz- wirkung eines gegebenen Strom-Zeitverlaufs eignen. Um weitere Aussagen über die Qualität der in silico Untersuchungen am Nervenmodell treffen zu können, sind jedoch unbedingt noch wei- tere Experimente an realen Nervenleitungen notwendig.



## **5 Spezielle Anwendungen der Magnetstimulation**

### **5.1 In-vitro Zell-Stimulation**

Die magnetische Reizung von Nervenzell-Kulturen, wie sie in Kapitel 4.2.1 vorgestellt wurde, war ursprünglich als Werkzeug für die Optimierung der Pulsform für die magnetische Neurostimulation vorgesehen. Obwohl der Versuchsaufbau sich für diese Aufgabe als ungeeignet erwiesen hat, so lieferten die Stimulationsexperimente doch einige hochinteressante Ergebnisse. Denn speziell die Arbeiten von Meyer [Meyer05] konnten zeigen, dass verschiedene Stimulationsprotokolle – obwohl damit keine Depolarisation der Axonleitungen erzielt werden konnte - nicht ohne Wirkung auf die untersuchten Nervenzellen waren. Mit geeigneter Stimulationsfrequenz, -amplitude und Behandlungsdauer war es möglich, die Gesamtaktivität im Zellverbund zu steigern oder auch zu hemmen. Je nach Stimulationsprotokoll konnten dabei sowohl reversible als auch irreversible Effekte beobachtet werden.

Die geschilderten Effekte lassen sich mit dem derzeitigen Kenntnisstand über Nervenzellen nicht hinreichend erklären [vgl. Meyer05]. Auch die gängigen elektrophysiologischen Zellmodelle liefern keine Erklärung für dieses Verhalten des Zellverbundes.

Es wäre demnach ein interessanter Ansatzpunkt, die magnetische Stimulation von Zellchips als eigenes Werkzeug für die funktionelle Forschung in der Zellbiologie einzusetzen. Im Gegensatz zu in vivo Versuchsaufbauten lassen sich in den geringen geometrischen Abmessungen eines Zellchips hohe magnetische Feldstärken sowie große räumliche und zeitliche Feldgradienten mit verhältnismäßig geringem technischen Aufwand realisieren. Der Zellverbund auf dem Chip hat außerdem den großen Vorteil, dass er ein komplettes neuronales Netzwerk darstellt, also gewissermaßen auch einen Ausschnitt aus dem Nervensystem eines Säugetiers repräsentiert. Dieses Netzwerk lässt sich nicht durch die Reaktion von einzelnen Nervenleitungen nachbilden oder erklären, so dass Versuche am Zellverbund auch nicht mit Experimenten an einzelnen Nervenfasern gleichzusetzen sind.

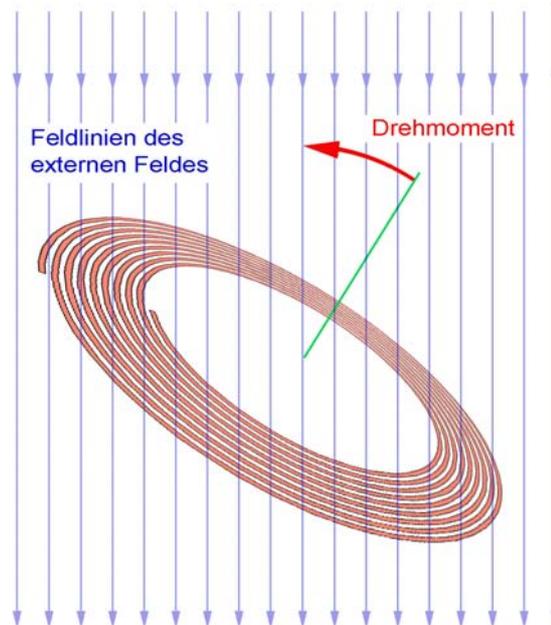
Dem Anwender steht hier ein völlig neuartiges Tool für die Zellforschung zur Verfügung, wobei sich der Einsatzbereich natürlich nicht nur auf *Nervenzellen* beschränkt.

### **5.2 Magnetstimulation im Kernspin-Tomographen**

Insbesondere für Forschungsanwendungen wird die magnetische Neurostimulation zunehmend mit bildgebenden Verfahren und dabei insbesondere mit der Kernspin-Tomographie kombiniert [Siebner01]. Dabei werden Areale am menschlichen Kortex induktiv über die Reizspulen aktiviert, während gleichzeitig diese Bereiche dreidimensional aufgezeichnet werden.

In der Röhre eines Kernspintomographen herrscht während der Untersuchung ein starkes magnetisches Dauerfeld (bei derzeitigen Geräten 1,5 – 3 Tesla). Die Anwendung der magnetischen Neurostimulation führt in dieser Umgebung zu besonderen Problemen im Moment der Pulsabgabe.

Nach den Gesetzen der Lorentzkraft können durch die Wechselwirkung des statischen Feldes des Targetmagneten (Kernspin-Tomograph) auf die stromdurchflossenen Leiter der Behandlungsspule (magn. Neurostimulator) erhebliche Kräfte und Momente auf die Spule wirken. Diese Kräfte belasten zum einen die Behandlungsspule selbst, sie sorgen aber auch für den Aufbau eines mechanischen Impulses, der insbesondere den Patienten bzw. Probanden gefährdet. Denn dieser befindet sich in unmittelbarer Nähe der Spule, da im Kernspintomographen fast ausschließlich die transkranielle Magnetstimulation (TMS) zum Einsatz kommt, bei der die Behandlungsspule direkt am Kopf aufliegt.



**Abbildung 5-1:** Eine flache, stromdurchflossene Rundspule erfährt durch das externe Feld des Kernspintomographen eine Kraftwirkung auf die Windungen, die sich abhängig von der Lage der Spule im Feld zu einem Drehmoment auf die Gesamtspule aufsummiert.

Die Lorentz-Kraft auf eine bewegte Ladung im Magnetfeld lässt sich bekanntlich angeben zu

$$\vec{F} = Q \cdot (\vec{v} \times \vec{B}) \quad \text{Formel 5-1}$$

mit der Ladung  $Q$  und ihrer Geschwindigkeit  $\vec{v}$  sowie dem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}$ . Mit den Zusammenhängen

$$Q = I \cdot t \quad \text{Formel 5-2}$$

$$v = \frac{l}{t}$$

Formel 5-3

kann die Kraft auf ein vom Strom  $I$  durchflossenes Leiterstück der Länge  $l$  angegeben werden:

$$\vec{F} = I \cdot (\vec{l} \times \vec{B})$$

Formel 5-4

Für den beschriebenen Anwendungsfall bedeutet dies, dass die Kraftwirkung neben den geometrischen Verhältnissen (zumeist durch die Anwendung vorgegeben und nicht veränderbar) und der Stärke des äußeren Magnetfelds (ebenfalls nicht veränderbar) nur vom Leiterstrom  $I$  abhängt.

Die Feldverteilung im Inneren eines Kernspintomographen wird im Folgenden als homogen angenommen, die Feldlinien verlaufen parallel zueinander. In einer solchen Umgebung erfährt die stromdurchflossene Behandlungsspule keine translatorische, sondern eine rein rotatorische Kraftwirkung. Ohne die mechanischen Verhältnisse hier von Grund auf herzuleiten, soll Abbildung 5-2 die Entstehung eines Drehmoments auf eine einfache Rundspule verdeutlichen:

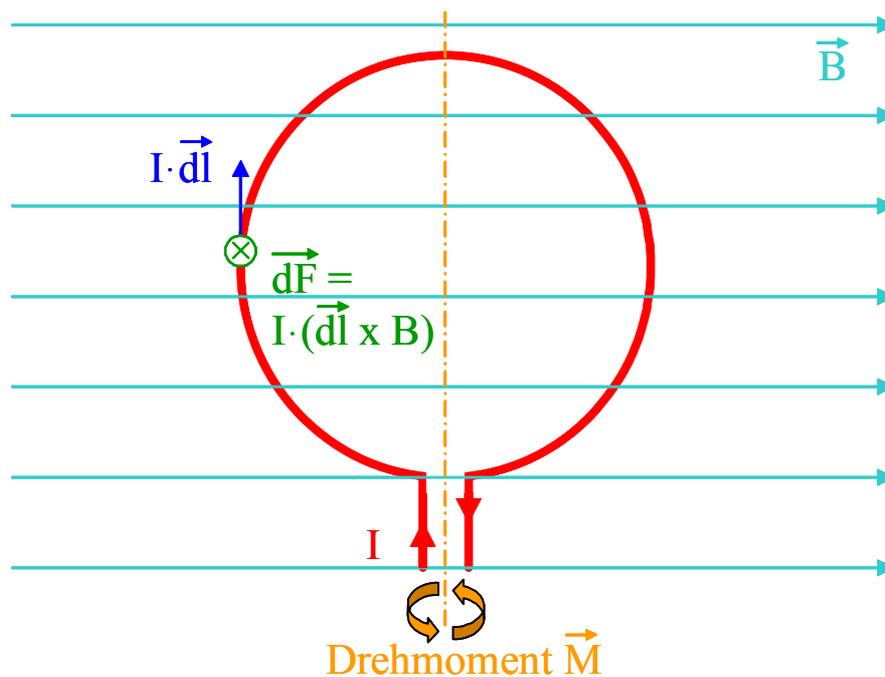


Abbildung 5-2: Auf eine stromdurchflossene Rundspule im homogenen Magnetfeld des Kernspintomographen wirkt ein Drehmoment  $\vec{M}$ .

Dieses Drehmoment  $\vec{M}$  führt über die Zeit zu einer Bewegung der Spule um die in Abbildung 5-2 skizzierte Drehachse und damit zu einem Drehimpuls  $\vec{L}$ :

$$\Delta \vec{L} = \int_{t_0}^{t_1} \vec{M} \cdot dt$$

Formel 5-5

Abhängig vom Trägheitsmoment  $J$  der Spule um die Drehachse lässt sich zu diesem Drehimpuls eine Winkelgeschwindigkeit  $\vec{\omega}$  angeben, die die gleiche Richtung wie das verursachende Drehmoment  $M$  hat:

$$\vec{L} = J \cdot \vec{\omega}$$

Formel 5-6

Um diese potenziell gefährliche Bewegung der Behandlungsspule um ihre Drehachse zu minimieren, kommen von Seite der Pulsquelle zwei Maßnahmen in Betracht.

### 5.2.1 Geeignete Pulsformen

Die erste Maßnahme besteht in der Auswahl einer geeigneten Pulsform. Auch wenn die Erzeugung eines Drehimpulses während der Abgabe des Stimulationspulses nicht zu vermeiden ist, so ist es zumindest möglich, diesen Drehimpuls zum Ende des Pulses wieder zu Null abzubauen. Dies ist die wichtigste Maßnahme, um die Bewegung der Behandlungsspule in Grenzen zu halten, da typische Pulslängen (ca.  $100 \mu\text{s} - 500 \mu\text{s}$ ) klein sind gegenüber den dazwischen liegenden Pausen (ca.  $33 \text{ ms}$  bei Applikation von  $30 \text{ Hz rTMS}$ ).

Bei einer geeigneten Pulsform werden innerhalb eines einzigen Stimulationspulses nacheinander gegenläufige Drehmomente auf die Behandlungsspule ausgeübt. Damit der resultierende Drehimpuls der Spule wieder zu Null wird, muss das zeitliche Integral des während eines Pulses erzeugten Drehmomentes verschwinden. Diese Bedingung wird beispielsweise erfüllt, wenn der zeitliche Verlauf der Feldintensität während des Pulses eine Punktsymmetrie (relativ zur halben Pulsdauer) aufweist. Die einfachste heute verwendete Pulsform, die dieses Kriterium erfüllt, ist die biphasische Vollwelle, wie folgendes Bild verdeutlicht:

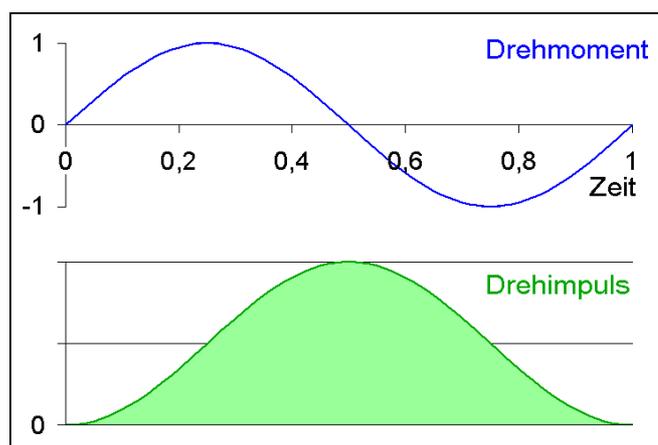


Abbildung 5-3: Aufhebung des Drehimpulses bei Verwendung einer idealen biphasischen Vollwelle.

## 5.2.2 Optimaler Strom-Zeitverlauf

Auch wenn durch eine geeignete Pulsform der Drehimpuls der Behandlungsspule zum Pulsende wieder zu Null wird, führt der Leiterstrom während der Pulsabgabe zu einer Bewegung, die nicht komplett verhindert werden kann, da sie einsetzt, sobald der Spulenstrom (und damit das Drehmoment auf die Spule) zum ersten Mal verschieden Null ist (vgl. Abbildung 5-3).

Diese Bewegung ist abgesehen von den geometrischen und mechanischen Eigenschaften der Spule, die hier als gegeben vorausgesetzt werden sollen, durch zwei Parameter zu beeinflussen:

- a) Durch die Amplitude des Spulenstroms (kleine Amplitude bedeutet niedrige Lorenzkraft bedeutet geringes Drehmoment, vgl. Formel 5-4 und Abbildung 5-2).
- b) Durch die Zeitdauer, für die der Spulenstrom in eine Richtung fließt (kurze Zeitdauer führt zu niedrigem Scheitelwert des Drehimpulses, vgl. Formel 5-5 sowie Abbildung 5-3).

Vor diesem Hintergrund erscheinen die in Kapitel 4.1.4.3 erstmals vorgestellten polyphasischen Pulsdauern ganz besonders geeignet für einen Einsatz im Kernspin-Tomographen. Sollte sich die Wirksamkeit dieser Pulse in der Humanapplikation tatsächlich beweisen, so wäre der Nutzen speziell in diesem Einsatzfall enorm.

Bei den untersuchten Burstpulsen wird aufgrund der Frequenzerhöhung sowohl die Halbwelldauer (trivial) als auch die Stromamplitude linear herabgesetzt:

Aus Formel (4-18) folgt, dass die Reizstrominduktion im Gewebe sich proportional zum Gradienten des Spulenstroms verhält:

$$I_{ind.Gewebe} \propto \frac{dI_{Spule}}{dt} \quad \text{Formel 5-7}$$

Für einen sinusförmigen Stromverlauf in der Behandlungsspule gilt

$$I_{Spule} = \hat{I} \cdot \sin(\omega \cdot t) = \hat{I} \cdot \sin(2\pi \cdot f \cdot t) \quad \text{Formel 5-8}$$

$$\frac{dI_{Spule}}{dt} = \hat{I} \cdot 2\pi \cdot f \cdot \cos(2\pi \cdot f \cdot t) \quad \text{Formel 5-9}$$

Um also einen unveränderten Gradienten des Spulenstroms zu erhalten, kann bei steigender Frequenz der Stromwelle die Gesamtamplitude  $\hat{I}$  linear verringert werden, q.e.d.

Zusammen mit der linear abnehmenden Halbwelldauer bedeutet dies, dass mit Erhöhung der Frequenz der Scheitelwert des Drehimpulses auf die Behandlungsspule quadratisch abnimmt. Damit sinken sowohl die mechanische Belastung der Spule selbst als auch das Gefährdungspotenzial für den Patienten bzw. Probanden. Wie oben bereits beschrieben stellt die Gruppe der

polyphasischen Stimulationspulse damit eine hochinteressante Alternative zur bisher verwendeten biphasischen Vollwelle dar.

## 5.3 Multifokus-Anwendung

### 5.3.1 Medizinischer Nutzen

Es wurde bereits beschrieben, wie die transkranielle Magnetstimulation im Rahmen von Forschungsanwendungen dazu genutzt werden kann, um im Gehirn eine so genannte virtuelle Läsion zu verursachen (vgl. Kapitel 2.4.1.1). Dies geschah bisher mit maximal zwei unabhängigen Stimulationssystemen, um beispielsweise auf jeder Gehirnhälfte eine Läsion setzen zu können. Für das Projekt „The application of multifocal transcranial magnetic stimulation to the analysis of degenerate functional representations in the human motor and semantic system“ (AZ I/79 932, Volkswagenstiftung, Hannover)<sup>55</sup> wurde im Rahmen dieser Arbeit das weltweit erste 4-kanalige Stimulationskonzept mit magnetischen Neurostimulatoren erarbeitet und realisiert. So kann mit Hilfe der multifokalen TMS erstmals das funktionale Zusammenspiel z.B. des Prämotor- und Motorcortex vollkommen flexibel untersucht werden, und das gleichzeitig im Zusammenspiel der beiden Cortexhemisphären (zwei Zielareale je Hemisphäre ergeben vier nötige Stimulationspunkte).

Hierfür wurde ein Gerätecluster von 4 unabhängigen Stimulationssystemen, basierend auf dem Forschungsstimulator P-Stim 160 aufgebaut, für die eine gemeinsame, PC-gesteuerte Ansteuerlösung implementiert wurde (im Folgenden noch genauer beschrieben). In Kombination mit miniaturisierten Behandlungsspulen, die im Rahmen der Arbeit Wendicke ebenfalls für dieses Projekt entwickelt wurden [Wendicke06], ist es dem Bediener nun möglich, auf jeder Kortexhemisphäre bis zu zwei virtuelle Läsionen zu setzen. Der Abstand dieser Zielpunkte beträgt minimal etwa 3 cm, die Zeitpunkte für die Stimulationspulse auf jedem der einzelnen Stimulationkanäle können vom Bediener völlig frei gewählt werden. Mit diesem System hat der Benutzer die größtmögliche Flexibilität, und es können erstmals komplexe funktionale Verknüpfungen innerhalb des menschlichen Kortex (sog. Interkonnektivität) untersucht werden, bei denen

- a) Areale auf der gleichen Hemisphäre involviert sind<sup>56</sup>, oder
- b) insgesamt mehr als zwei Areale beteiligt sind.

---

<sup>55</sup> Im Folgenden kurz als *VW-Projekt* bezeichnet.

<sup>56</sup> Z.B. Prämotor- und Motorcortex.

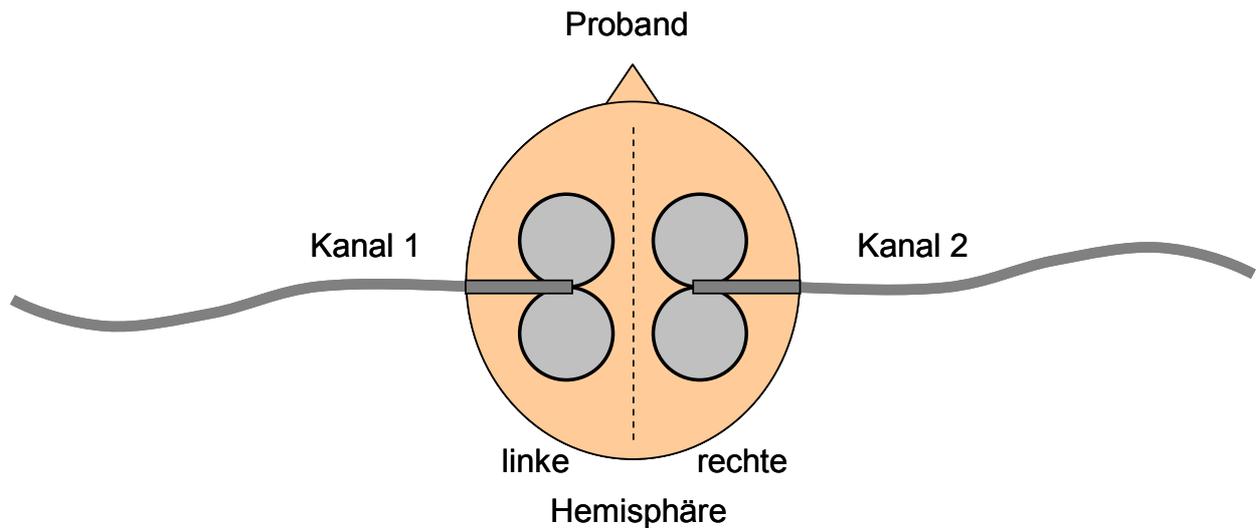


Abbildung 5-4: Bisheriger Stand der Technik bei der multifokalen TMS: Maximal zwei Stimulationsorte, aufgrund der Abmessungen der Stimulationsspulen (konventionelle Butterfly-Spulen) müssen diese in einiger Entfernung platziert werden, so dass eine bifokale Stimulation einer Hemisphäre im Allgemeinen nicht möglich ist.

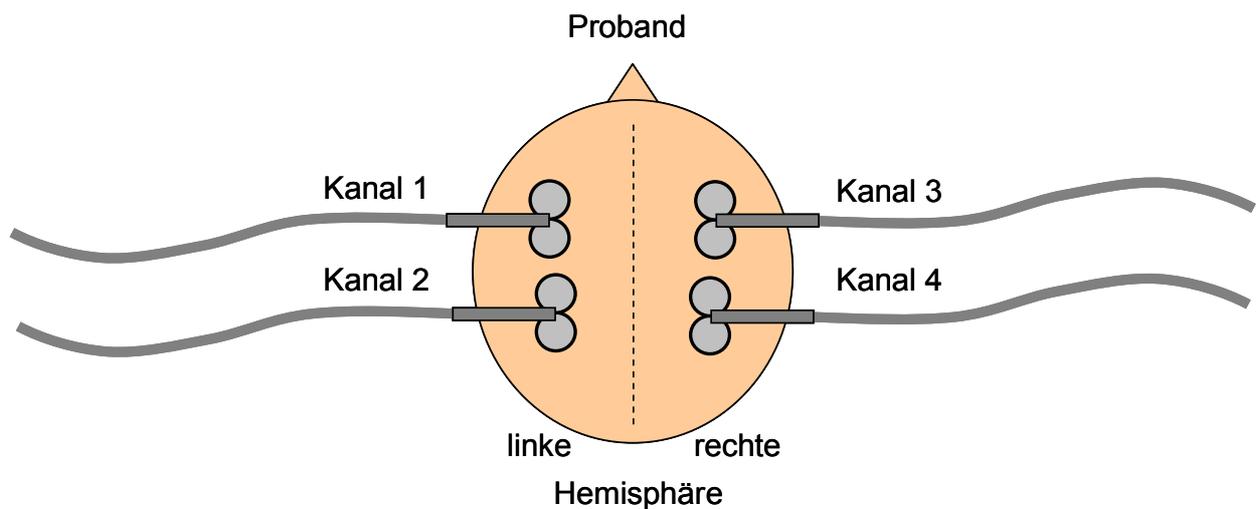


Abbildung 5-5: Ergebnis der Projektarbeit: Multifokale TMS mit bis zu vier unabhängigen Stimulationsorten. Die Spulen aus [Wendicke06] sind so klein, dass die Ansteuerung von zwei Fokuspunkten auf einer Hemisphäre des Gehirns ermöglicht wird.

### 5.3.2 Aufbau des Gesamtsystems

Die Ansteuerung der einzelnen Stimulationskanäle erfolgt über einen Steuerrechner (PC). Die Ausgabe der erforderlichen Signale:

- Soll-Intensität (0 – 5 V analog)
- Pulsform (biphasische Voll-/Halbwelle; 5 V digital)
- Pulsabgabe (Triggersignal 5 V digital)

an jeden der angeschlossenen Magnetstimulatoren wird über eine externe E/A-Karte<sup>57</sup> realisiert. Über das der Karte mitgelieferte Programm Signal<sup>58</sup> können bequem digitale und analoge Ausgabesignale mit beliebigem Zeitverlauf generiert werden. So kann der Bediener einen kompletten Versuch (bzw. eine Behandlungssitzung) im Vorfeld offline generieren, er hat dabei über die drei oben genannten Signale Zugriff auf die volle Funktionalität eines jeden Einzelgeräts. Sind dann Patient/Proband und das 4-kanalige Stimulationssystem bereit, wird diese Signalfolge in Echtzeit abgegeben. Über die Sicherheitskanäle der einzelnen Magnetstimulatoren (Spulen- und Fusstaster) hat der Bediener natürlich auch jederzeit die Möglichkeit, die Pulsabfolge vorzeitig abubrechen.

---

<sup>57</sup> CED 1401 der Firma Cambridge Electronic Devices, UK.

<sup>58</sup> Signal Version 3 für Windows der Firma Cambridge Electronic Devices, UK.

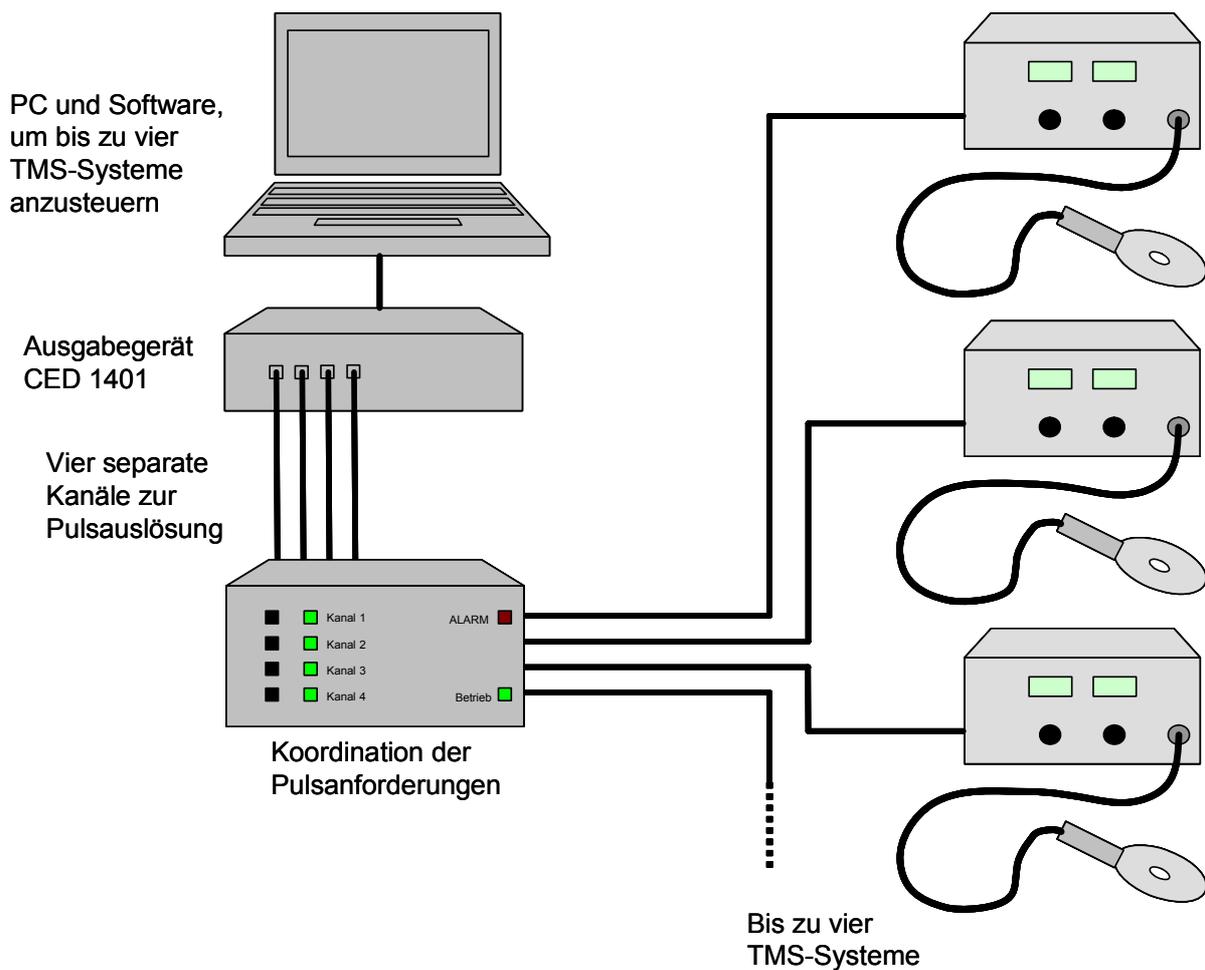


Abbildung 5-6: Übersicht über das komplette 4-kanalige Stimulationssystem.

Das hier beschriebene System wurde im Dezember 2005 mit zunächst zwei Stimulationskanälen in Betrieb genommen. Im Oktober 2006 erfolgte schließlich der Vollausbau auf vier Kanäle. Der Standort dieses Systems ist das Neuro-Zentrum der Christian-Albrechts-Universität Kiel unter Herrn Prof. Dr. Hartwig Siebner.

### 5.3.3 Gegenseitige Beeinflussung der Kanäle: Sicherheitsbetrachtung

Die Realisierung des hier beschriebenen 4-kanaligen Systems war nicht frei von Hindernissen. Speziell hinsichtlich der Sicherheit von Patient und Bediener wurden während der Entwicklung neue Probleme aufgeworfen, die im Folgenden näher dargelegt werden sollen.

Bei herkömmlichen, maximal 2-kanaligen Aufbauten von TMS-Systemen mit konventionellen Spulen können die beiden Behandlungsspulen aufgrund ihrer geometrischen Abmessungen nur auf unterschiedlichen Hemisphären positioniert werden (vgl. Kapitel 5.3.1). Bei dieser Anord-

nung kann die gegenseitige Beeinflussung der beiden Stimulationssysteme im Allgemeinen vernachlässigt werden.

Bei dem hier beschriebenen neu entwickelten System ist dies nicht mehr gewährleistet. Durch die äußerst geringen Abmessungen der Behandlungsspulen ist es möglich, zwei Spulen auf einer Hemisphäre des Kortex direkt nebeneinander zu platzieren. Dadurch wird eine magnetische Kopplung zwischen den beiden Spulen herbeigeführt, die unerwünschte Nebeneffekte hervorrufen kann.

### 5.3.3.1 Gefährdung der Geräte

Wird durch eine der Behandlungsspulen ein magnetischer Puls abgegeben, so induziert dieser in der benachbarten Spule eine elektrische Spannung.

Das kann nun insbesondere dann problematisch sein, wenn das zweite Gerät in diesem Moment auch pulsbereit ist, also der Puls-kondensator bereits geladen ist. Dies ist in praktisch allen Mehrkanal-Anwendungen der Fall, da die Geräte ihre Stimulationspulse zumeist in kurzem Abstand voneinander abgeben sollen.

In diesem Fall wird der Pulsschalter des inaktiven Gerätes auf eine Summenspannung beansprucht, nämlich die Ladespannung des Puls-kondensators zuzüglich der in der Behandlungsspule induzierten Spannung:

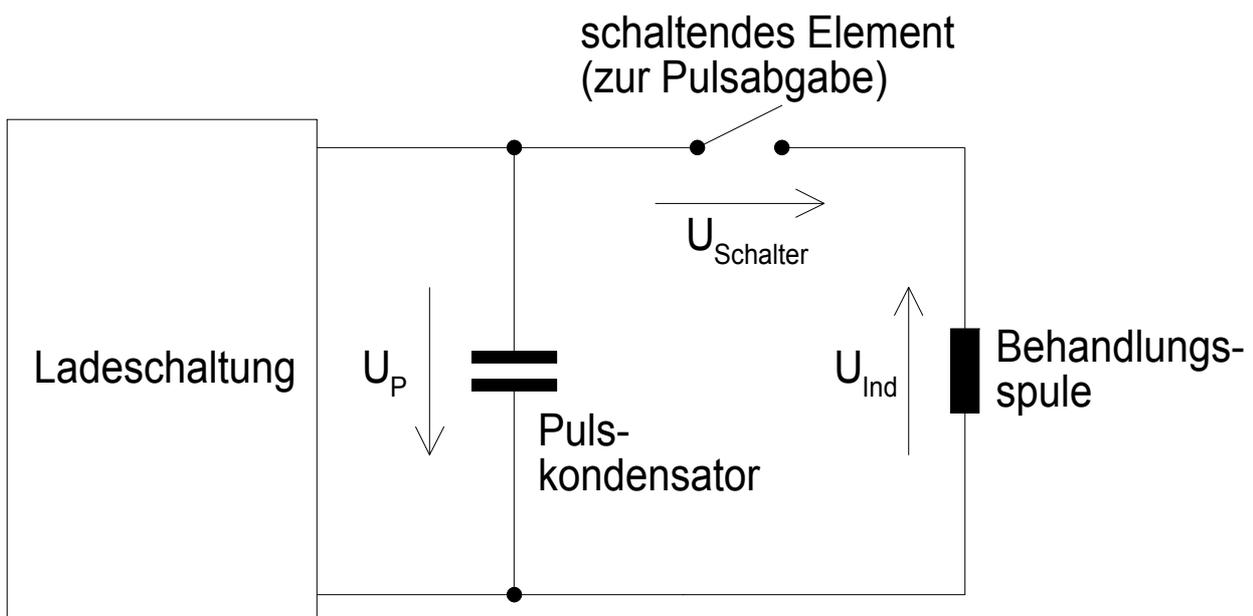


Abbildung 5-7: Über die Behandlungsspule wird im Leistungskreis des inaktiven Magnetstimulators eine zusätzliche Spannung induziert.

Die Spannung am Pulsschalter berechnet sich zu:

$$U_{\text{Schalter}} = U_P + U_{\text{Ind}}$$

**Formel 5-10**

Da die Polarität der induzierten Spannung  $U_{\text{Ind}}$  von der abgegebenen Pulsform des aktiven Stimulators und von der geometrischen Orientierung der beiden Behandlungsspulen zueinander abhängt, muss vom worst case ausgegangen werden. Dabei hat die induzierte Spannung die gleiche Orientierung wie die Vorspannung am Pulscondensator  $U_P$ , so dass sich die beiden Spannungsbeträge zur gesamten Sperrspannung  $U_{\text{Schalter}}$  am Pulsschalter aufaddieren (vgl. Abbildung 5-7).

Die Gefahr für das Gerät besteht primär darin, dass eine so verursachte transiente Überspannung in der Lage ist, den Pulsschalter zu zerstören, indem seine maximale Sperrspannung kurzzeitig überschritten wird. Voraussetzung für einen solchen Fall ist, dass der Ladeschalter bereits durch eine hohe Ladespannung des Pulscondensators vorgespannt ist:  $U_P \approx U_{P,\text{max}}$ , und dass die durch die Behandlungsspule induzierte Spannung einen Betrag von mehreren hundert Volt hat<sup>59</sup>. Bei welchen geometrischen Verhältnissen zwischen den Stimulationsspulen besteht überhaupt eine Gefahr für das Gerät? Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen durchgeführt, welche Spannung sich in der Stimulationsspule des inaktiven Stimulators abhängig von der Spulenposition induzieren lässt.

Abbildung 5-8 zeigt die wichtigsten Ergebnisse im Überblick (untersucht wurden nur sog. Butterflyspulen, wie sie auch im o.g. Forschungsprojekt zum Einsatz kommen<sup>60</sup>):

---

<sup>59</sup> Entscheidend ist hierbei, welche Sicherheitsreserve bei der Auslegung der Pulsschalter eingeplant wurde. Beim Stimulator P-Stim 160 wird ein Thyristor mit einer maximalen Sperrspannung von 3,4 kV eingesetzt, die maximale Ladespannung am Pulscondensator beträgt  $U_{P,\text{max}} = 2,2$  kV. Daraus ergibt sich eine Spannungsreserve von 1200 V.

<sup>60</sup> Spulentyp M160-200, Fa. MAG & More GmbH, Deutschland.

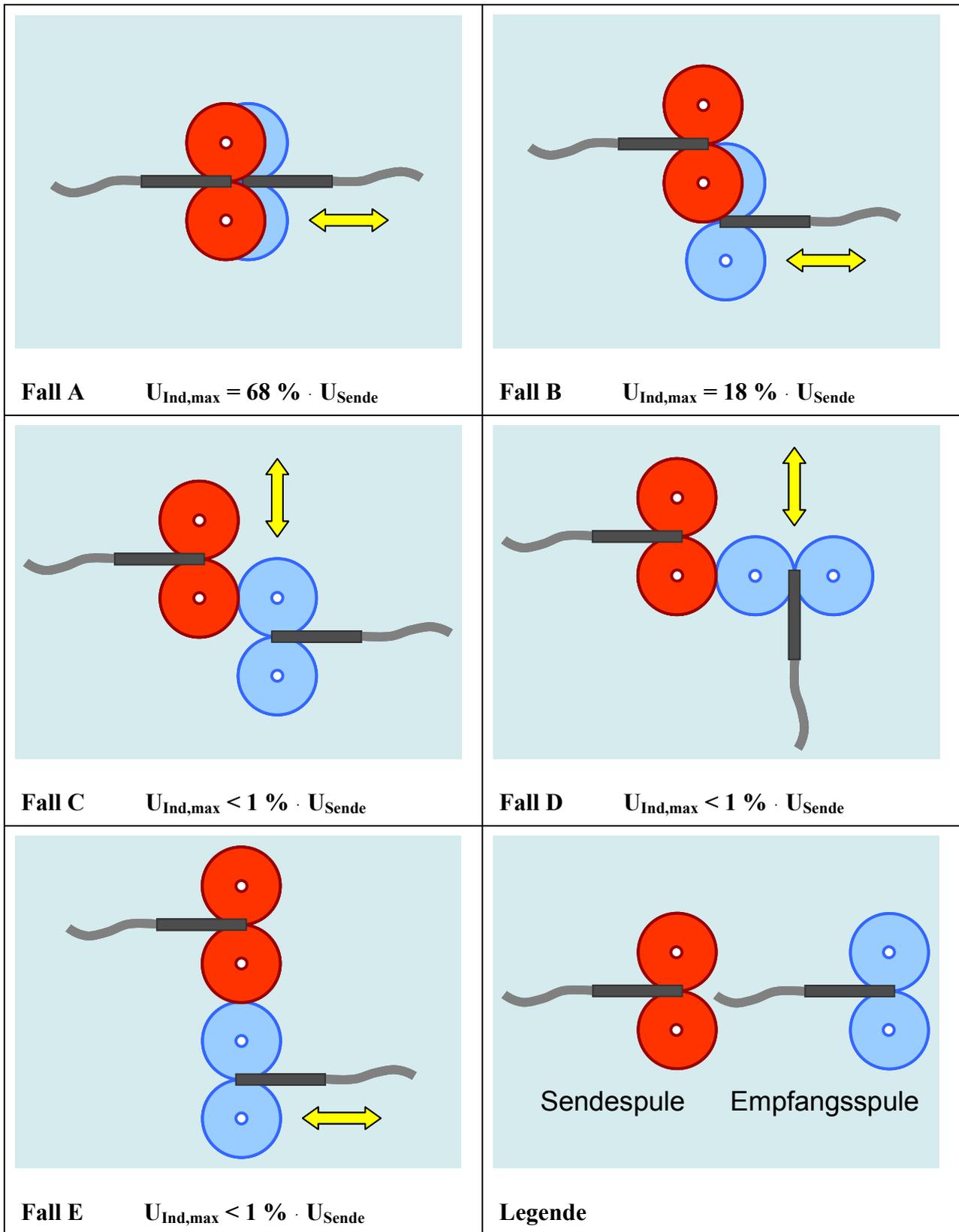


Abbildung 5-8: Übersicht über die magnetische Kopplung zwischen zwei identischen Behandlungsspulen abhängig von der relativen Position. Für die Empfangsspule ist die Spannung in Prozent angegeben, die induziert wird, wenn die Sendespule mit 100 % der relativen Spannung gepulst wird.

Aus den Messergebnissen geht hervor, dass einige Spulenpositionen tatsächlich eine ausreichend gute magnetische Kopplung besitzen, um das inaktive Gerät in Gefahr zu bringen. Es handelt sich insbesondere um Positionen, in denen sich die Spulenflügel geometrisch zumindest teilweise überdecken (Fälle A und B in Abbildung 5-8).

Die einfachste Möglichkeit, um den Pulsschalter vor Überspannungen zu schützen besteht darin, diese kritischen Positionierungen nicht für die Anwendung freizugeben. Wie aus Abbildung 5-8 ersichtlich, ist es ausreichend, wenn keine Überlappung der Spulenflügel zugelassen wird. Die Anordnungen, bei denen die Spulen nebeneinander positioniert werden, sind für die Gerätesicherheit sämtlich unkritisch, da der eingesetzte Magnetstimulator P-Stim 160 eine große Toleranz gegenüber Überspannungen hat (siehe oben: Sicherheitsreserve ca. 1200 V).

### ***5.3.3.2 Gefährdung von Personen***

Die einzige Gefährdung für Personen, die gegenüber der Verwendung eines Einzelsystems bei der multifokalen Magnetstimulation hinzukommt, ist die Kraftentwicklung zwischen einzelnen Behandlungsspulen bei simultaner Pulsabgabe.

Auslöser dieser Kraftentwicklung ist die Lorenzkraft, die auf den stromdurchflossenen Spulenleiter wirkt, welcher sich im Magnetfeld der ebenfalls gerade stromdurchflossenen Nachbarspule befindet. Der Effekt ist vergleichbar mit dem Fall der weiter oben beschriebenen Stimulationspule im Kernspintomographen (Kapitel 5.2). Allerdings ist (im Gegensatz zum Kernspintomographen) das Feld der Behandlungsspule eines magnetischen Neurostimulators nicht homogen, daher wird die Kraftwirkung auf eine in diesem Feld befindliche zweite Behandlungsspule nicht nur rotatorisch sein, sondern auch eine translatorische Komponente beinhalten.

Konkret bedeutet dies, dass sich zwei simultan gepulste Behandlungsspulen je nach Stromrichtung und ihrer relativen Position voneinander entweder anziehen oder abstoßen werden. Sind die Spulen nahe beieinander positioniert und sind die Spulenströme (und damit die erzeugten Magnetfelder) groß, so können zwischen den beiden Spulen enorme Kräfte entstehen.

Diese Kräfte belasten nicht nur die Behandlungsspulen mechanisch, sie führen auch zu einer unangemessen großen Gefahr für den Patienten und für sonstige anwesende Personen (z.B. Bediener) durch umherfliegende Spulen.

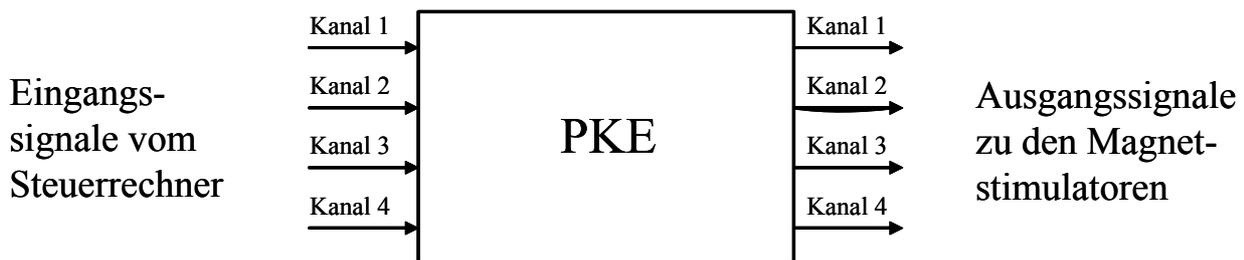
Um diese Gefahr wirksam zu beseitigen, gibt es nur einen praktisch gangbaren Weg: Die Gleichzeitigkeit der Pulsabgabe muss bei benachbarten Spulen unterbunden werden, damit entfällt auch jegliche Kraftwirkung zwischen den Spulen. Vom medizinischen Standpunkt aus hat dieser Weg – korrekt ausgeführt – keinen nennenswerten Nachteil. Denn für eine quasi-gleichzeitige Pulsabgabe auf zwei Stimulationskanälen müssen die Pulse nur mindestens um eine Pulsdauer versetzt werden, was bei gängigen Geräten eine Wartezeit von ca. 200 – 500  $\mu$ s für den zweiten Kanal

bedeutet. Für die funktionelle Erforschung des Gehirns mit der Technik der virtuellen Läsionen ist dieser Zeitversatz noch akzeptabel, da er, was die Signallauf- und verarbeitungszeiten im menschlichen Gehirn anbelangt, noch ausreichend nahe an einer „Gleichzeitigkeit“ ist.

Das projektierte 4-kanalige Stimulationssystem ist zu komplex, um dem Bediener allein die volle Verantwortung für die Einhaltung dieses Sicherheitskriteriums aufzubürden. Zu leicht kann sich beispielsweise bei der komplexen Programmierung der vier unabhängigen Stimulationskanäle ein Fehler einschleichen, der die Sicherheit von Personen gefährdet.

In einem solchen Fall ist die Implementierung eines zweiten, unabhängigen Sicherheitssystems üblich. Dieses soll die Einhaltung des Sicherheitskriteriums garantieren, auch wenn das Steuerungssystem eine unerlaubte Gleichzeitigkeit der Pulsabgabe anfordert, und zwar unabhängig davon, ob dieser Fehler seine Ursache in der Benutzereinstellung, in der Software oder gar in der Hardware des Steuerrechners hat.

Im Rahmen des VW-Projektes wurde daher eine Schaltung erstellt, die in die Trigger-Leitungen zu jedem der vier Stimationsgeräte eingeschleift wird. Diese so genannte Puls-Koordinationseinheit (PKE) überwacht die Pulsbefehle auf allen vier Leitungen.



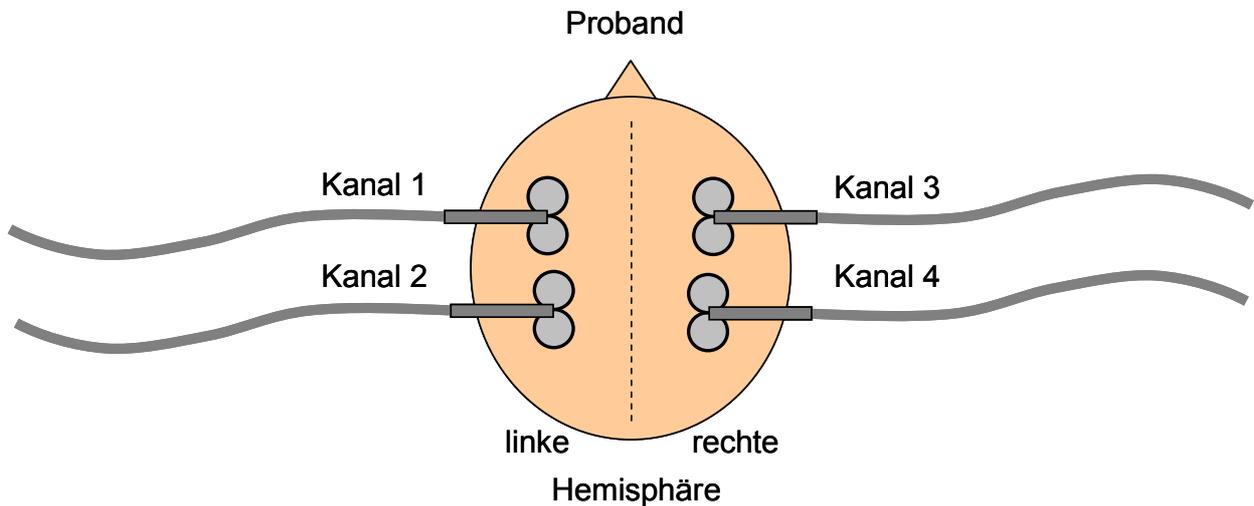
**Abbildung 5-9: Blockschaltbild der Puls-Koordinationseinheit (PKE).**

Die Triggerleitungen werden nun auf unerlaubte Gleichzeitigkeiten überwacht, was konkret bedeutet, dass auf die steigende Signalfanke auf einem der Kanäle innerhalb eines eingestellten Sicherheitsfensters (hier: 200  $\mu$ s) auf keinem der drei anderen Kanäle ein Signal folgen darf. Ist dies doch der Fall, so blockiert die PKE dieses zweite Signal und verhindert damit die Pulsabgabe. Parallel dazu wird von der PKE ein optischer und akustischer Alarm ausgegeben, um den Bediener des Systems auf den Vorfall aufmerksam zu machen.

Um den Einsatz des Systems noch universeller zu gestalten, hat der Bediener weiterhin die Möglichkeit, an der Frontplatte der PKE bestimmte Kanalkombinationen explizit für eine Gleichzeitigkeit der Pulsbefehle freizuschalten, sofern dies medizinisch notwendig sein sollte und nicht im Gegensatz zur Sicherheit des Patienten steht. Dieses Vorgehen soll in einem Beispiel erläutert werden.

### **Beispiel zum Einsatz der Pulskoordinationseinheit (PKE)**

Der Bediener hat in diesem Beispiel alle vier Stimulationsspulen des Geräteclusters auf dem Kortex des Patienten/Probanden platziert, die Konfiguration ist in Abbildung 5-10 dargestellt:



**Abbildung 5-10: Konfiguration der Beispielanwendung.**

Aufgrund der örtlichen Nähe einiger Spulen möchte er die simultane Aktivierung der Kanalpaarungen 1 & 2 sowie 3 & 4 verhindern.

Nachdem von der Pulskoordinationseinheit (PKE) beim Einschalten des Geräts standardmäßig alle Kanalpaarungen gesperrt sind, muss der Benutzer lediglich die erlaubten Kanalkombinationen an der PKE explizit freischalten. Im vorliegenden Fall sind das die Paarungen:

1 & 3

1 & 4

2 & 3

2 & 4.

Die folgende Abbildung zeigt nun einen beispielhaften Signaleingang an den vier Eingängen der PKE. Ein „High“-Status entspricht dabei einer Pulsanfrage auf dem entsprechenden Kanal. In dieser Sequenz sind zwei Kanalüberschneidungen enthalten: eine davon ist vom Benutzer explizit freigegeben (Kombination 2 & 3), die andere ist nicht erlaubt (3 & 4):

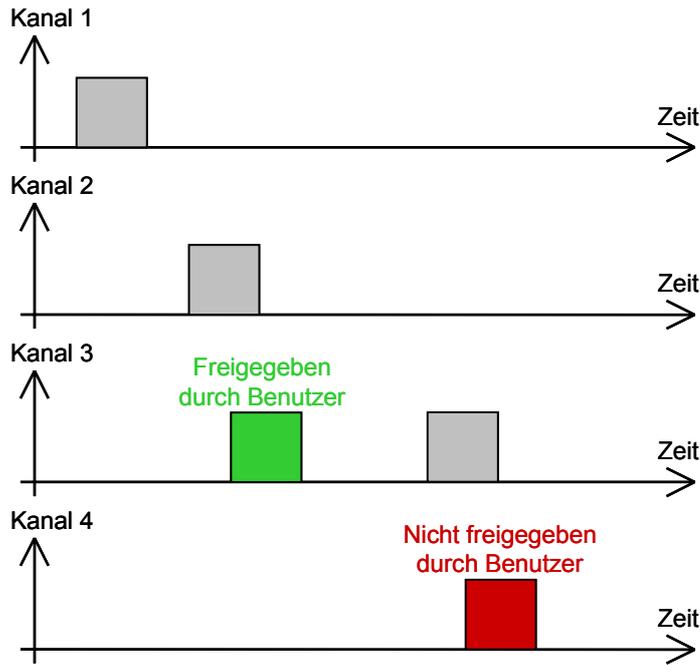


Abbildung 5-11: Beispielhafte Triggersequenz an den Eingängen der PKE.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Triggersequenz, die nach Bearbeitung durch die PKE an die vier angeschlossenen Stimulationsgeräte ausgegeben wird. Während die Überschneidung auf der Kanalpaarung 2 & 3 freigegeben ist und die PKE ungehindert passieren konnte, wurde der Puls auf Kanal 4, der die eingestellten Freigaberegeln verletzt, von der PKE blockiert. Gleichzeitig wird ein optischer und akustischer Alarm ausgelöst.

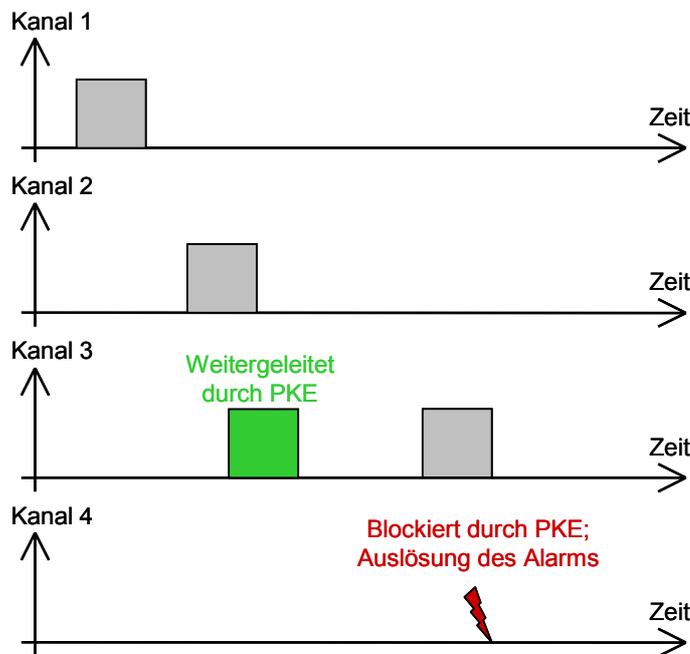


Abbildung 5-12: Entsprechende Triggersequenz an den Ausgängen der PKE; diese Signale dienen der Triggerung der vier Einzelgeräte.

Abbildung 5-13 schließlich zeigt ein Bild der fertigen Pulskoordinationseinheit. Auf der Frontplatte ist neben dem Ein-/Ausrichter und dem optischen Alarm das Tastenfeld für die Steuerung der Kanalfreigaben zu erkennen.



**Abbildung 5-13: Die fertige Puls-Koordinationseinheit (PKE) für das VW-Projekt. Auf der Frontplatte ist das Eingabefeld für die manuelle Freischaltung von Kanalkombinationen erkennbar.**

## **5.4 Mobile Anwendung der magnetischen Neurostimulation**

Bisherige Geräte für die magnetische Neurostimulation sind ausnahmslos stationäre Systeme. Einige (so auch der Forschungsstimulator P-Stim 160) sind als Tischgeräte ausgeführt, andere Systeme belegen einen kompletten Gerätewagen.

Dies ist relativ unproblematisch, solange man von einer reinen Anwendung dieser Technik im klinischen Umfeld ausgeht. Speziell im Bereich der Rehabilitation gibt es jedoch den Wunsch, die magnetische Neurostimulation auch ortsunabhängig einsetzen zu können. Diese Motivation kann verschiedene Ursachen haben, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

### **5.4.1 Erhöhung der Mobilität durch Bewegungsunterstützung**

Bereits seit einigen Jahren gibt es Bemühungen, Patienten mit Paresen (Lähmungen) durch verschiedene Arten von Neuroprothesen in ihren Bewegungen zu unterstützen. Die Muskelkontraktion in den gelähmten Gliedmaßen wird dabei üblicherweise durch Elektrostimulation (FES – funktionale Elektrostimulation) über Hautelektroden durchgeführt. Aufgrund des geringen Platz- und Energiebedarfs solcher Elektrostimulatoren kann auch ein mehrkanaliges System in einer mobilen Anwendung realisiert werden. So zeigten Szecsi et al. [Szecsi04], wie Patienten sich trotz kompletter Querschnittslähmung (Parese) mittels einem adaptierten Dreirad selbständig fortbewegen können. In diesem Dreirad wird ein autarkes mehrkanaliges FES-System mitgeführt, das die Beinmuskulatur in Abhängigkeit von der Kurbelstellung und –bewegung stimuliert und dadurch eine Fortbewegung ermöglicht. Mit einem solchen Verfahren kann nicht nur die Mobilität des Patienten erhöht werden (Selbständigkeit), es eignet sich aufgrund der zusätzlichen Bewegungseinheiten für den Patienten auch sehr gut zur Therapie. Szecsi beschreibt, dass für eine erfolgreiche Fortbewegung die Stimulation von zwei bis vier Muskeln (Oberschenkelstrecker und ggf. –beuger) ausreichend ist. Damit stellt dieses System eine der einfachsten Formen der Neuroprothese dar; für eine Neuroprothese, die das Stehen oder sogar Laufen des Patienten ermöglicht, würden noch mehr Stimulationskanäle benötigt.

Dieses Dreirad nach [Szecsi04], das in Abbildung 5-14 gezeigt ist, stellt daher für Paresepatienten bei verhältnismäßig geringem technischem Aufwand einen großen Zugewinn an Mobilität für den Benutzer dar. Es ist für diesen Patientenkreis darüber hinaus ein effizientes Trainingsgerät mit hohem Motivationspotenzial.



**Abbildung 5-14: Adaptiertes Dreirad für Paresepatienten; ein autarkes System mit vier Stimulationskanälen zur synchronisierten Bewegung der Oberschenkel wird mitgeführt.**

**1 – Kurbelwelle mit Einrichtung zur Winkelmessung**

**2 – Pedale**

**3 – Laptop mit Steuerprogramm zur Steuerung der Stimulationskanäle abhängig vom Winkel der Kurbelwelle und deren Drehzahl sowie 4-kanaliges System zur FES**

Ein Problem bei diesem Verfahren ist, dass - wie bereits in Kapitel 2.4.2 beschrieben wurde - die Muskelreizung über FES beim Patienten abhängig von den Stimulationsparametern ein mehr oder weniger starkes Schmerzempfinden verursacht. Dies ist insbesondere bei Patienten problematisch, bei denen die sensorischen Bahnen intakt sind, das Schmerzempfinden also voll vorhanden ist. Will man in großen Muskeln (z.B. Oberschenkelstrecker, s.o.) eine deutliche Kraftentwicklung hervorrufen, so können die dabei verursachten Schmerzen von diesen Patienten oft nicht mehr toleriert werden. Außerdem durchdringt der Reizstrom den Zielmuskel meist nur oberflächlich, d.h. die Stromdichte nimmt in der Tiefe stark ab (dieser Effekt ist hier deutlich

stärker als bei der magnetischen Neurostimulation). Die ungleiche Stromverteilung führt in der Praxis zu lokaler Überbeanspruchung des Muskelgewebes und dadurch zu einer extrem schnellen Ermüdung.

Für eine sinnvolle Therapie bzw. Bewegungs- oder Haltungsunterstützung ist es jedoch unabdingbar, genau diese o.g. großen Muskeln zu aktivieren und zu trainieren, da sie für elementare Bewegungsabläufe wie Stehen, Laufen oder für die oben beschriebene Tretbewegung beim Fahrradfahren eine wichtige Rolle spielen. Dabei sollen Schmerzempfinden und Muskelermüdung auf ein Minimum reduziert werden.

Eine Idee ist nun, diese kritischen Muskelgruppen mittels magnetischer Neurostimulation nahezu schmerzfrei anzusteuern (aufgrund der Größe, des Gewichts und des Energiebedarfs von magnetischen Neurostimulatoren muss deren Einsatz natürlich auf wenige Stimulationskanäle beschränkt werden, beispielsweise auf zwei Geräte für die Ansteuerung der Oberschenkelstrecker), während kleinere Muskeln wie gehabt mit elektrischer Stimulation angeregt werden. Durch geschickte Kombination können so beide Reizverfahren ihre individuellen Vorteile ausspielen.

Bevor dies jedoch möglich wird, müssen die bestehenden Systeme zur Magnetstimulation noch deutlich in ihrer Größe und Gewicht reduziert werden. Die Standzeit der Behandlungsspulen muss an die erwartete Applikationsdauer angepasst werden, und der Energiebedarf der Geräte muss so weit gesenkt werden, dass ein mobiler Einsatz der Geräte für die erwartete Einsatzdauer ermöglicht wird. Für die meisten der hier genannten Designziele sind noch Entwicklungsarbeiten notwendig; für den mobilen Einsatz der Magnetstimulation soll im folgenden Kapitel eine erste Machbarkeitsstudie präsentiert werden.

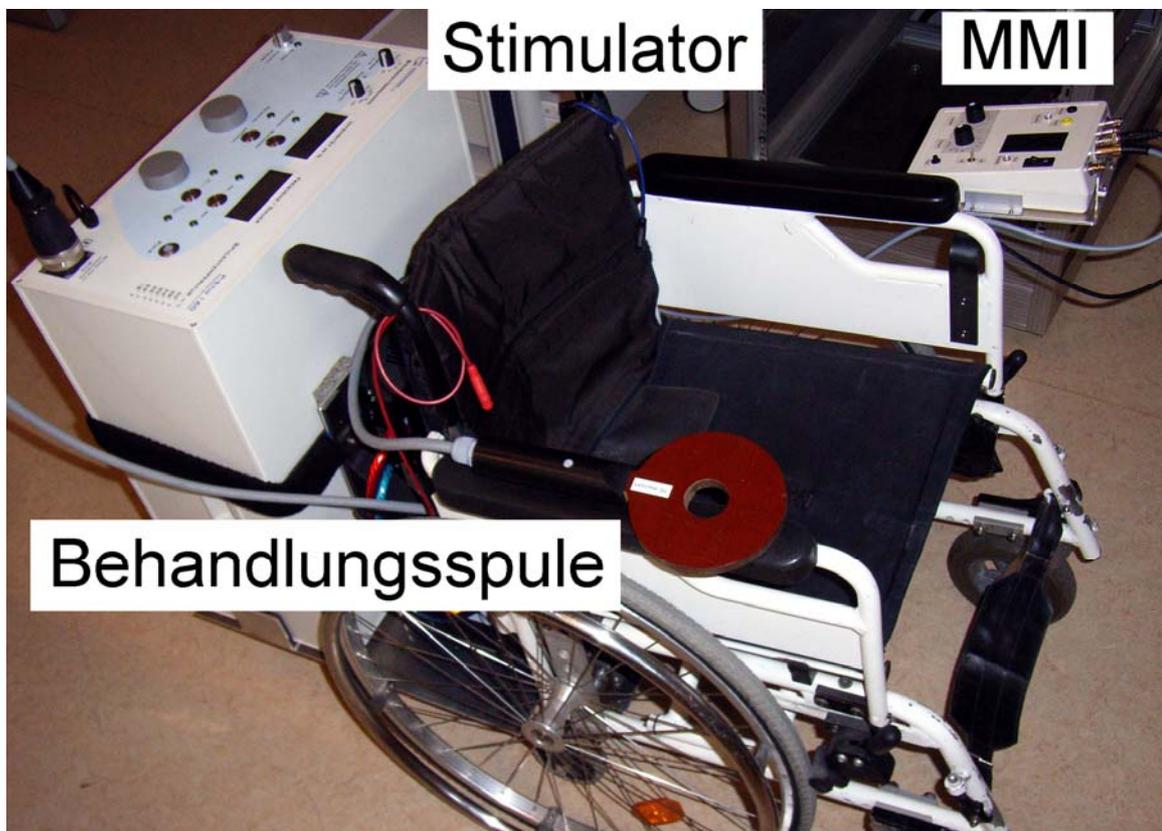
## **5.4.2 Unabhängigkeit bei der Durchführung von Therapieeinheiten**

In Anwendungsgebieten, in denen die magnetische Neurostimulation für die Rehabilitation eingesetzt wird (vgl. Stand der Technik, Kapitel 2.4.1.2), müssen sich die betroffenen Patienten regelmäßig, oft auf täglicher Basis, einer oder mehreren Behandlungseinheiten unterziehen. Bei einem fest installierten System muss der Patient für diese Behandlungseinheiten immer an den gleichen Ort (z.B. Klinik) kommen.

Speziell bei Semiparesen (halbseitiger Lähmung), dem typischen Krankheitsbild nach einem Apoplex (Schlaganfall), sind viele Patienten körperlich in der Lage, nach Anweisung des klinischen Personals ein Stimulationssystem für die periphere Nervenreizung selbst zu bedienen. Von dieser Möglichkeit wird zukünftig sicherlich vermehrt Gebrauch gemacht werden, da sie das Pflegepersonal entlastet und dem Patienten mehr Flexibilität bei der Zeiteinteilung seiner „Trainingseinheiten“ gibt. Möchte man ihm zusätzlich eine örtliche Flexibilität geben, etwa um die Akzeptanz der Methode und die Lebensqualität des Patienten weiter zu erhöhen, so muss die Entwicklung von fest installierten Systemen hin zu mobilen Lösungen gehen, die vom Benutzer

völlig autonom eingesetzt werden können. Die Zielsetzung für solche Systeme deckt sich sehr stark mit der für Systeme zur Mobilitätsförderung, wie sie im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurden: auch hier muss die Stimulationseinrichtung auf ein transportfähiges Maß geschrumpft werden, und die Energieaufnahme muss eine echte autonome Anwendung ermöglichen.

In einer Machbarkeitsstudie (vgl. [Tiefenthaler06]) wurde ein erster Prototyp einer solchen mobilen Stimulationseinheit speziell für Patienten mit Semiparese entwickelt. Dieser besteht aus einem Rollstuhl, in dem neben einem System für die magnetische Neurostimulation eine Speisequelle mit Energiespeicher integriert wurde. Die Anordnung wurde so ausgelegt, dass sie für die Dauer einer üblichen Therapieeinheit vom Stromnetz komplett unabhängig bleibt. Über ein separates Bedienteil (Mensch-Maschine-Interface MMI; an der gesunden Körperseite angebracht) kann der Patient die Intensität und Pulsabgabe des Neurostimulators steuern.



**Abbildung 5-15: Rollstuhl mit integriertem System für die therapeutische Nervenreizung nach [Tiefenthaler06]. Die Behandlungsspule ist hier ohne Abdeckung zu sehen.**

Dieses System ist aufgrund seiner limitierten Fähigkeiten (hohes Gewicht, nur ein Stimulationskanal) derzeit nur bedingt für einen mobilen Therapieeinsatz tauglich. Es ist jedoch bestens dazu geeignet, im Rahmen einer Machbarkeitsstudie die Möglichkeiten und die derzeitigen technischen Grenzen aufzuzeigen.



**Abbildung 5-16: Armauflage mit fest integrierter Behandlungsspule (im Vordergrund).**

Das Konzept aus [Tiefenthaler06] wurde fast ausschließlich mit Standardkomponenten realisiert. Lediglich die mechanischen Umbauten am Rollstuhl wurden spezifisch für diese Anwendung angefertigt. Als Systemlösung für die Magnetstimulation kam der Forschungsstimulator P-Stim 160 zum Einsatz, die Behandlungsspule (Standard-Rundspule) wurde in diesem Realisierungsbeispiel in die rechte Armlehne des Rollstuhls integriert. Hier sind natürlich auch andere anwendungsspezifische Lösungen denkbar, beispielsweise eine Behandlungsspule, die an einem Schwenkarm frei positionierbar ist, vgl. Abbildung 5-17.



**Abbildung 5-17: Behandlungsspule an einem 3D-Schwenkarm mit zentraler Feststellschraube für alle Freiheitsgrade.**

Hier zeigt sich bereits der erste große Nachteil des Konzeptes: Bedingt durch die Tatsache, dass nur ein Stimulationskanal mit einer Behandlungsspule vorhanden ist, muss diese Spule im Lauf der Behandlungssitzung ständig umpositioniert werden, um verschiedene Muskelgruppen zu reizen. In der Klinik geschieht dies über Freihand-Positionierung durch den Therapeuten, im vorliegenden Fall muss der Patient die Positionierung selbst vornehmen. Bedingt durch die Semiparese (beim typischen Schlaganfall-Patienten) ist dies sehr mühsam, zudem benötigt der Patient fortgeschrittene anatomische Kenntnisse, um die verschiedenen betroffenen Muskelgruppen lokalisieren und dann möglichst vollständig und effizient trainieren zu können.

Als weiterer Nachteil ist das Gewicht der Anordnung zu werten: Zusammen mit dem Energiespeicher (Bleiakkumulator) und der notwendigen Energiewandlung (Wechselrichter zur Erzeugung der 230 V Wechselspannung für den magnetischen Neurostimulator) bringen die zusätzlichen Komponenten etwa 60 kg auf die Waage. Somit kann die Anordnung nur kurzzeitig zur Durchführung der Therapieeinheit mitgeführt werden, ein unbeschwerter ortsunabhängiger Einsatz lässt sich noch nicht durchführen. Weiterhin verbietet sich aus Gewichts- und Platzgründen die Realisierung von mehr als einem Stimulationskanal.

Viel versprechend erscheint dagegen das Thema Energieversorgung: Nach Messungen hat der verwendete Magnetstimulator P-Stim 160 beim typischen Therapieeinsatz mit gängigen Ausgangsparametern eine Leistungsaufnahme von etwa 1000 W. Diese Leistung kann direkt mit einem handelsüblichen Wechselwandler bereitgestellt werden<sup>61</sup>. Als Energiespeicher dient im vorliegenden Beispiel eine Autobatterie mit einer Spannung von 12 V und einer Nennkapazität

<sup>61</sup> Typ SW-1200 der Firma Conrad Electronic, Deutschland.

von 36 Ah. Schöpft man diese Kapazität zu 80 % aus, so ergibt sich damit eine maximale Behandlungsdauer von:

$$I_{\text{nenn,Batterie}} = \frac{1000 \text{ W}}{12 \text{ V}} = 83,3 \text{ A} \quad \text{Formel 5-11}$$

$$t_{\text{Behandlung}} = \frac{36 \text{ Ah} \cdot 0,80}{83,3 \text{ A}} = 0,35 \text{ h} = 20 \text{ Minuten.} \quad \text{Formel 5-12}$$

Diese Zeitspanne ist ausreichend für eine komplette Therapieeinheit, die Zielvorgabe für die autonome Energieversorgung kann also bereits mit einem preiswerten Akkumulator in herkömmlicher Blei-Säure-Technologie erfüllt werden. Ungeachtet dieses Ergebnisses wird man in einer endgültigen Ausführung diesen Akkumulator sicherlich gegen ein Modell in Nickel-Metallhydrid (NiMH) oder Lithium-Ionen/Lithium-Polymer (Li-Ion/LiPo) Technologie mit besserem Leistungsgewicht ersetzen<sup>62</sup>.

Dieses Konzept der autarken Energieversorgung lässt sich im Übrigen auch unkompliziert für andere mobile Anwendungsformen wie das in Kapitel 5.4.1 vorgestellte Trainingsfahrrad nutzen.

---

<sup>62</sup> Eines der wesentlichen Auswahlkriterien für den endgültigen Akkumulatortyp wird bei dieser mobilen Anwendung die gravimetrische Energiedichte, also die speicherbare Leistung je Gewichtseinheit sein. Dabei liegen z.B. Li-Ion-Akkus mit einer Energiedichte von ca. 120-200 Wh/kg deutlich besser als der hier verwendete Bleiakku, der eine Energiedichte von etwa 60 Wh/kg besitzt.

## **6 Gerätesicherheit**

### **6.1 Allgemeines zur Gerätesicherheit im Bereich der Humanapplikation**

Medizinische Produkte für den Einsatz am Menschen unterliegen besonders strengen Sicherheitsvorschriften. Für elektrische Geräte, die für die Diagnose und/oder Therapie von Patienten bestimmt sind, existieren eigene Vorschriften und Normen, deren Anforderungen in vielen Bereichen deutlich höher liegen als z.B. die Vorschriften für normale Haushaltsgeräte.

Für magnetische Neurostimulatoren, wie sie in dieser Arbeit beschrieben werden, seien hier die wichtigsten relevanten Vorschriften genannt und erläutert:

#### ***Richtlinie 93/42/EWG [EWG93]***

Diese Richtlinie, die im Jahr 1993 vom Rat der Europäischen Gemeinschaft erlassen wurde, stellt einen wichtigen Schritt zur europaweiten Harmonisierung der Gesetze zu Medizinprodukten dar. In dieser Richtlinie werden z.B. wichtige Definitionen vorgenommen, wie der Begriff des Medizinprodukts und Zubehörs ([EWG93], Art. 1). Sie enthält weiterhin verbindliche Richtlinien für die Klassifizierung von Medizinprodukten ([EWG93], Art. 9 sowie Anhang IX). So werden nach den Regeln in Anhang XI magnetische Neurostimulatoren wie der P-Stim 160 als Medizinprodukte der Klasse IIb eingeordnet.

Abhängig von der Geräteklasse werden auch die zulässigen Wege zur Zertifizierung des Medizinprodukts, der so genannten Konformitätsbewertung vorgegeben ([EWG93], Art. 11).

#### ***Gesetz über Medizinprodukte (Kurzform: Medizinproduktegesetz oder MPG) [MPG94]***

Das Medizinproduktegesetz stellt die nationale Umsetzung der Richtlinie 93/42/EWG dar und gibt den gesetzlichen Rahmen vor, der den Umgang mit Medizinprodukten aller Art in der Bundesrepublik Deutschland regelt. Dazu heißt es im §1 MPG: „Zweck dieses Gesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen“.

Das MPG trat am 1.1.1995 in Kraft und löste die bis dahin gültige Medizingeräteverordnung ab. Das Gesetz klärt Fragen zur Inverkehrbringung, zum Betrieb und zur Kontrolle von Medizinprodukten in Deutschland. Es definiert benannte Stellen (die Organisationen, die die Konformität eines Produktes mit den einschlägigen Normen überprüfen), den Rahmen für klinische Prüfungen und die jeweils zuständigen Behörden und Rechtsverordnungen.

### ***DIN EN 60601-1 [EN60601a]***

Dies ist die grundlegende Norm, die die *technischen* Rahmenbedingungen für elektrische Medizinprodukte stellt. Der Zusatz *EN* deutet bereits darauf hin, dass diese Norm, die aus der nationalen Norm VDE 0750 hervorgegangen ist, inzwischen europaweit harmonisiert wurde.

In dieser Norm finden sich die wesentlichen technischen Vorschriften wie Prüfspannungen, Luft- und Kriechstrecken, Maximaltemperaturen usw., die für alle Medizinprodukte Gültigkeit haben.

Für verschiedene Geräteklassen existieren darüber hinaus so genannte „Unternormen“ wie beispielsweise EN 60601-2-28 für Röntgengeräte. Diese Unternormen ergänzen die DIN EN 60601-1 um geräteklassenspezifische Details und enthalten auch teilweise abweichende Forderungen/Grenzwerte. Dies ist für einige Geräteklassen nötig, da z.B. Röntgengeräte konstruktionsbedingt nicht die Grenzwerte für ionisierende Strahlung einhalten können, die i. A. sonst von Medizinprodukten gefordert werden.

Da für magnetische Neurostimulatoren keine solche Unternorm existiert, sind hier lediglich die allgemeinen Vorschriften aus der DIN EN 60601-1 maßgeblich.

### ***DIN EN 60601-1-2 [EN60601b]***

Diese Ergänzungsnorm zur DIN EN 60601-1 deckt alle Anforderungen an die EMV-Eigenschaften von Medizinprodukten ab, also u. A. die erlaubte elektromagnetische Abstrahlung des Geräts und die Beeinflussbarkeit durch Störungen von außen (sowohl frei als auch leitungsgebunden).

### ***DIN EN 61508-1 [EN61508]***

Diese Norm enthält Richtlinien und Vorschriften in Bezug auf die funktionale Sicherheit von Geräten, behandelt also die Frage, ob ein Gerät durch seine Funktion ein Gefährdungspotenzial darstellt (z.B. aufgrund von mangelhaftem Design, vorhersehbarer Fehlbedienung oder Fehlfunktionen durch Hard-/Softwareversagen). Eng verknüpft ist diese Norm mit der Norm DIN EN ISO 14971 [EN14971], die die Richtlinien für eine fachgerechte Durchführung einer Risikoanalyse für ein Produkt enthält.

Die Einhaltung der oben genannten Vorschriften und Normen ist für magnetische Neurostimulatoren verbindlich<sup>63</sup> und wird u. A. durch Begutachtung durch eine benannte Stelle (vgl. [MPG94], §15) überprüft.

Diese Regelung gilt ohne Ausnahme auch für den Forschungsbereich, betrifft also auch den im Rahmen dieser Arbeit erstellten Aufbau. Die besondere Problematik sowie die Lösungskonzepte, die zu diesem Zweck realisiert wurden, werden in den folgenden Kapiteln genauer dargestellt.

---

<sup>63</sup> Dies ergibt sich aus der Klassifizierung der Gerätekategorie als „IIb“ (vgl. Richtlinie 93/42/EWG [EWG93])

## 6.2 Besondere Gefährdungen bei der magnetischen Nervenreizung

Bevor mit dem Design von spezifischen Sicherheitsmaßnahmen begonnen wird, müssen zunächst die möglichen Gefahrenquellen des Medizinprodukts (hier: des magnetischen Neurostimulators) identifiziert werden. Dabei werden systematisch alle möglichen Gefahrenquellen (elektrisch, mechanisch, durch Fehlbedienung usw.) aufgelistet. Anschließend wird eine sog. Risikoanalyse (vgl. [EN14971]) durchgeführt. Diese hat den Zweck, die einzelnen Gefährdungen nach ihrer Wichtigkeit zu klassifizieren. Dabei wird für jede gefundene Gefährdung das Produkt aus

$$(\text{Wahrscheinlichkeit des Auftretens}) \cdot (\text{Ausmaß des Schadens}) = \text{Risikoklasse} \quad \text{Formel 6-1}$$

gebildet. Je höher die Risikoklasse (RK), desto schwerer wiegt die jeweilige Gefährdung.

Die Risikoanalyse kann weiterhin dazu benutzt werden, um festzustellen, ob die vom Konstrukteur gewählten Sicherheitsmaßnahmen geeignet und ausreichend sind, um die Gefährdung auf ein akzeptables Maß zu senken: Es wird abermals die RK nach Formel 6-1 berechnet. Erst, wenn diese RK unter einem bestimmten Schwellwert liegt, sind die Sicherheitsmaßnahmen als ausreichend anzusehen.

Bemerkung: Die Einteilungen der Kategorien für *Wahrscheinlichkeit des Auftretens*, *Ausmaß des Schadens* und daraus resultierend die der *Risikoklasse* sind zunächst willkürlich. Es muss sich jedoch ein schlüssiges System ergeben, und für den Schwellwert einer akzeptablen Risikoklasse muss ein sinnvoller Wert vereinbart werden. Die Entscheidung über eine adequate Einteilung liegt zunächst beim Entwickler, muss aber von einer benannten Stelle (vgl. Kap. 6.1) bestätigt werden.

Ausgehend von einer solchen Risikoanalyse wurden für den Fall eines magnetischen Neurostimulators neben einer Vielzahl von kleineren Gefährdungen, deren Auflistung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, die folgenden Hauptgefahrenquellen identifiziert, denen bei Auslegung, Aufbau und begleitender Dokumentation eines magnetischen Neurostimulators ein besonderes Augenmerk geschenkt werden muss.

### ***Magnetisches Feld der Behandlungsspule***

Aufgrund des physikalischen Prinzips der magnetischen Nervenreizung treten bei Pulsabgabe in der Umgebung der Behandlungsspule sehr hohe magnetische Feldstärken auf. Diese können an der Spulenoberfläche bis zu 2 Tesla betragen, klingen aber mit zunehmender Entfernung rasch ab. Folgende Probleme können sich aus diesem transienten Magnetfeld ergeben:

- Abstoßung von elektrisch leitfähigen Gegenständen durch induzierte Ringströme (also Kraftwirkung auf Metallteile).
- Beeinträchtigung oder Zerstörung von magnetisch sensiblen Gegenständen (Magnetkarten, Armbanduhren, aber auch benachbarte medizinische Geräte, Herzschrittmacher...).

### ***Geräteinterne Hochspannung***

Wie bereits im Stand der Technik beschrieben, ist es zur Erzeugung der kurzen und starken Magnetpulse nötig, den internen Energiespeicher (Pulskondensator) auf eine hohe Spannung aufzuladen (bis ca. 2,8 kV typisch). Mit dieser Spannung werden bei der Pulsabgabe auch die Behandlungsspule und das Zuleitungskabel beaufschlagt. Diese Spannung –zumal kapazitiv gepuffert- stellt ein extrem großes Gefährdungspotenzial für Anwender und Patienten dar.

### ***Repetitive Kortexreizung***

Obwohl die transkranielle Magnetstimulation bei fachgerechter Anwendung als praktisch nebenwirkungsfrei betrachtet wird, ist es mit repetitiver Reizung des Gehirns möglich, beim Patienten einen epileptischen Anfall hervorzurufen [Wassermann98]. Insbesondere Patienten, die in dieser Richtung veranlagt sind, sowie bestimmte Parameterbereiche von Reizintensität, Wiederholffrequenz der Pulse und Gesamtdauer der Behandlung stellen ein Risiko dar.

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet stellt die repetitive transkranielle Magnetstimulation eine potenziell gefahrenbehaftete Behandlungsform dar. Da aber die repetitive Reizung von Teilen des Gehirns bei entsprechender medizinischer Indikation (z.B. psychiatrische Rehabilitation, inhibitorische oder exhibitorische Reizung zu Forschungszwecken, vgl. Kapitel 2.4.1) einen großen Nutzen darstellt, gilt es, die Gefahren der Anwendung so gering wie möglich zu halten.

### 6.3 Lösungskonzepte

Eine wichtige Aufgabe bei der Geräteentwicklung besteht darin, das gesamte Designkonzept so zu implementieren, dass das fertige Gerät zu allen unter Kap. 6.1 beschriebenen Normen konform ist. Dabei stellt man fest, dass sich die Designziele Funktionsumfang auf der einen Seite und Gerätesicherheit auf der anderen Seite oft nur schwer vereinbaren lassen.

Diese Aufgabe, Leistungsmerkmale des Medizingeräts so zu verwirklichen, dass die Sicherheit von Anwender und Patienten nicht beeinträchtigt wird, die Innovation in ihrer Tragweite aber nicht unnötig eingeschränkt werden muss, verlangt vom Entwickler ein Höchstmaß an Kreativität. Ein guter Entwickler wird dabei die ganze Bandbreite der zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten ausschöpfen, ohne dabei die Realisierbarkeit und die Wirtschaftlichkeit seiner Lösungen aus dem Auge zu verlieren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind einige innovative Lösungskonzepte entstanden, die in der Lage sind, den in Kap. 6.2 identifizierten Gefahrenquellen wirksam entgegenzuwirken, ohne dabei die Funktion des Geräts einzuschränken. Diese Konzepte sollen im Folgenden näher dargestellt werden.

#### *Magnetisches Feld der Behandlungsspule*

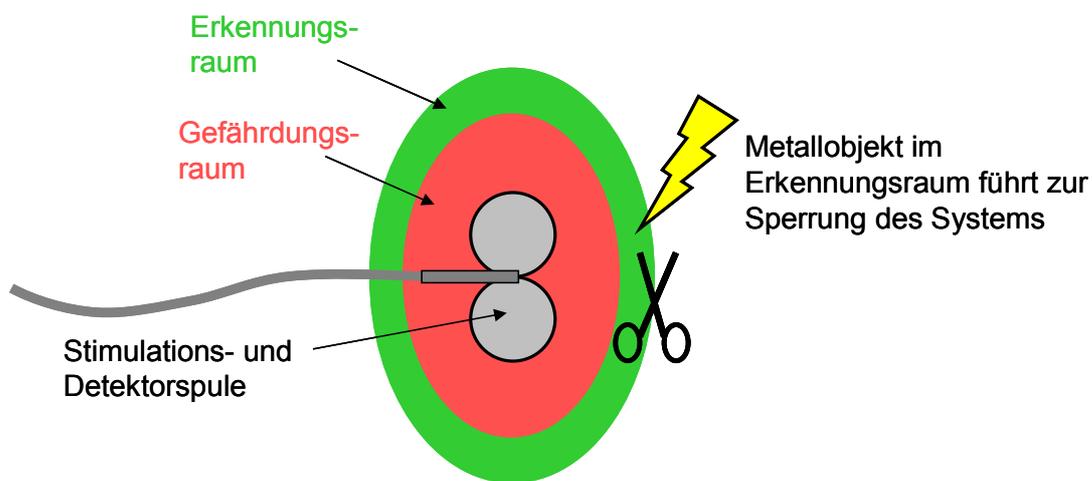
Aufgrund des physikalischen Prinzips der magnetischen Nervenreizung ist es unmöglich, das magnetische Feld der Behandlungsspule abzuschwächen oder in seiner Ausdehnung zu verändern, da gerade diese Feldparameter für eine erfolgreiche Nervenreizung ausschlaggebend sind. Um der Gefährdung durch das magnetische Feld Rechnung zu tragen, muss also –wie z.B. auch beim Kernspin-Tomographen- der Bediener mit in das Schutzkonzept eingebunden werden. Man kommt also nicht umhin, den Anwender auf diese spezielle Problematik hinzuweisen und entsprechende Warnhinweise und Kontraindikationen (wie z.B. Patienten/Bediener mit aktiven Implantaten) in die Bedienungsanweisung aufzunehmen.

Etwas anders sieht es bei der Abstoßung elektrisch leitfähiger Gegenstände aus: Die Anwesenheit von solchen Gegenständen kann in einer gegebenen Raumzone durchaus erkannt werden (vgl. z.B. Systeme zur Metallerkennung in Flughäfen).

Da die Auslösung des Magnetstimulators in unmittelbarer Nähe zu solchen Gegenständen ohnehin untersagt ist, spricht nichts dagegen, die Pulsauslösung aus Sicherheitsgründen zu unterbinden.

Die Arbeit [Pelhak04] beschäftigt sich mit der Machbarkeit eines solchen Sicherheitssystems. Das praktikabelste der dort untersuchten Konzepte verfolgt den Ansatz, die Behandlungsspule selbst als Such- und Detektorspule zu verwenden, um die nähere Spulenumgebung auf das Vorhandensein von elektrisch leitfähigen Objekten zu durchsuchen.

Dabei wird in Ruhezeiten, wenn also gerade keine Pulse abgegeben werden, die Behandlungsspule mit niederenergetischen Strompulsen beauftragt, um ständig hochgenau deren Induktivität zu messen. Ändert sich nun die Induktivität deutlich, so lässt das auf die Anwesenheit von elektrisch leitfähigem Material in der Nähe der Behandlungsspule schließen. Die Sicherheitsschaltung kann in diesem Fall die Pulsabgabe durch den Anwender blockieren, um eine gefährliche Interaktion der Spule mit dem leitfähigen Objekt zu verhindern. Weiterhin wurde in [Pelhak] der Beweis erbracht, dass eine solche Schaltung sensibel genug ist, um der Sicherheitsanforderung zu genügen, dass der Erkennungsraum um die Spule herum in allen Dimensionen größer sein muss als der Gefährdungsraum. Unter dem Gefährdungsraum wird hier die Umgebung der Behandlungsspule verstanden, in dem die Anwesenheit eines leitfähigen Objekts noch schädliche Auswirkungen haben könnte, wenn eine Pulsabgabe erfolgt.



**Abbildung 6-1: Stimulationsspule mit ausreichend großem Erkennungsraum.**

Die Nachteile eines solchen Systems bestehen derzeit vor allem darin, dass die Behandlungsspule zu Beginn jeder Behandlung einmal „in Luft“ (also in komplett metallfreier Umgebung) referenziert werden muss, um die „Basisinduktivität“ der Spule hinreichend genau bestimmen zu können, und dass der Bauteil- und Schaltungsaufwand relativ groß ist, um die Detektorschaltung hochspannungsfest an den Leistungsteil der Pulsquelle anzukoppeln. Aus diesen Gründen wird derzeit von der Implementierung eines solchen Systems abgesehen, jedoch ist die Realisierbarkeit bewiesen worden.

### **Geräteinterne Hochspannung**

Für den Schutz von Patient und Anwender vor elektrischer Spannung gibt die Norm DIN EN 60601-1 strenge Forderungen vor. Diese hängen von der verwendeten Spannung ab, beim vorliegenden Gerät beträgt die höchste verwendete Spannung 2,2 kV (Hochspannungsnetzteil und Pulscondensator). Daraus ergeben sich (vgl. [EN60601a]) für eine *Basisisolation* bereits Luft- und Kriechstrecken von 8,4 mm, und für die Prüfspannung der Isolation

$$\begin{aligned} U_{\text{Prüf}} &= U_{\text{Bemessung}} + 2000 \text{ VAC} = \\ &= (2200 \text{ VDC} + 230 \text{ VAC}) + 2200 \text{ VAC} = 3786 \text{ VAC} = 5354 \text{ V DC} \end{aligned} \qquad \text{Formel 6-2}$$

Die Situation verschärft sich im vorliegenden Fall noch weiter, da die fragliche Spannung nicht nur im schutzleiterverbundenen Gehäuse der Pulsquelle vorzufinden ist, sondern auch in der Behandlungsspule und in deren Zuleitungskabel. Für diesen Fall fordert die Norm eine so genannte *doppelte Isolation*, bei der sich oben genannte Vorgaben noch verdoppeln, gekoppelt an die zusätzliche Auflage, dass ein sog. *einfacher Fehler* nicht zum Versagen der gesamten (doppelten) Isolation führen darf.

Diesen Forderungen ist mit gängigen Komponenten kaum noch nachzukommen. Problemstellen sind dabei insbesondere:

1. Die Signalübermittlung zwischen Bedienteil (Frontplatte) und den Hochspannungskomponenten der Leistungselektronik.
2. Der Anschlussstecker für die wechselbare Behandlungsspule.
3. Die Isolation des Zuleitungskabels zur Behandlungsspule, das trotz großem Kupferquerschnitt schlank und flexibel bleiben soll.

Aus diesen Gründen wurde ein neues und bei magnetischen Neurostimulatoren bisher einzigartiges Konzept realisiert – ein komplett floatender Leistungsteil ohne Bezug zur Netzerde. Die Idee dahinter ist folgende: Wird der gesamte Leistungsteil gegenüber Netzerde nach DIN EN 60601-1 basisisoliert, dann müssen auch Anschlussstecker und Zuleitungskabel gegenüber dem Anwender/Patienten nur noch basisisoliert werden.

Das Konzept lässt sich an einem schematischen Isolationsdiagramm verdeutlichen:

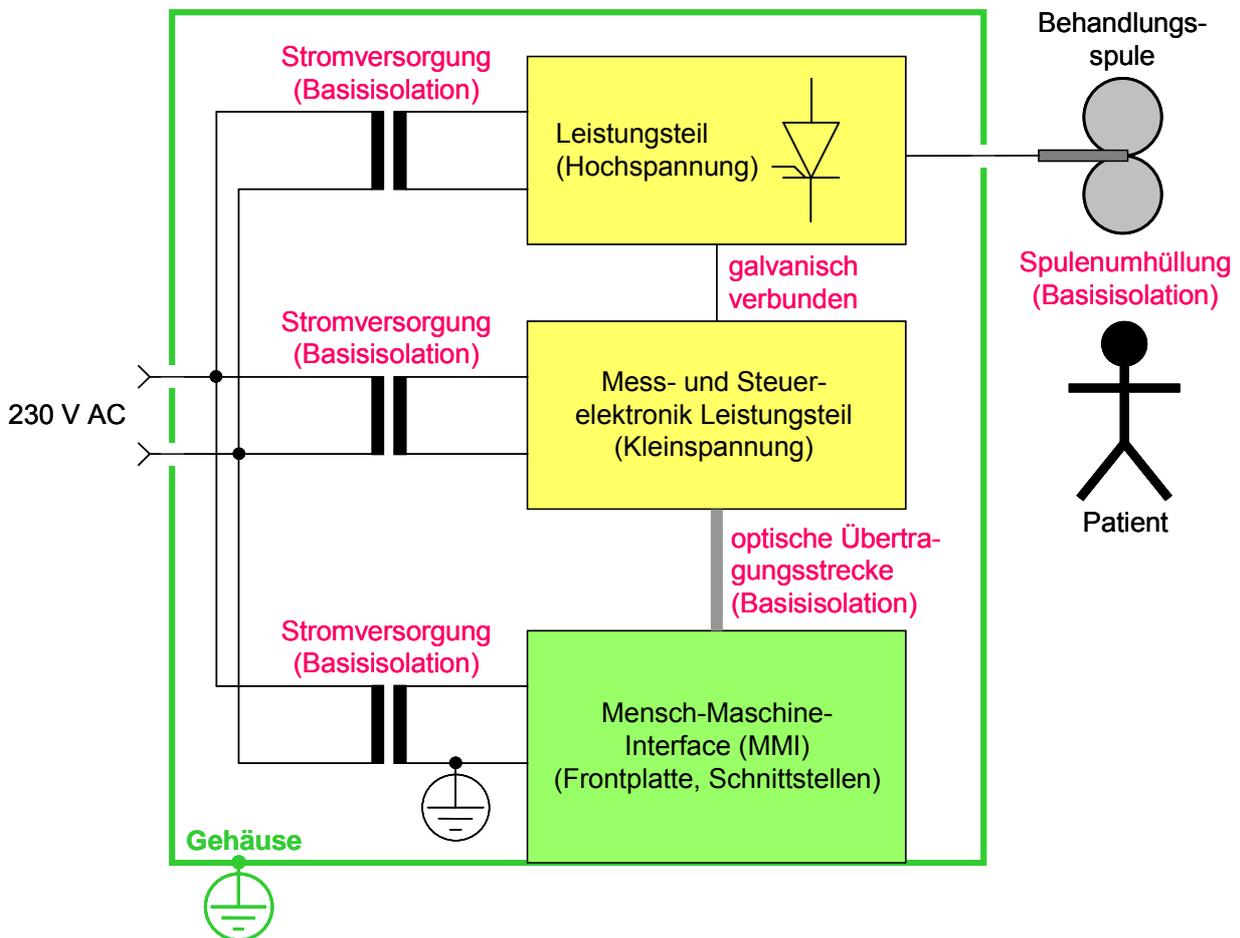
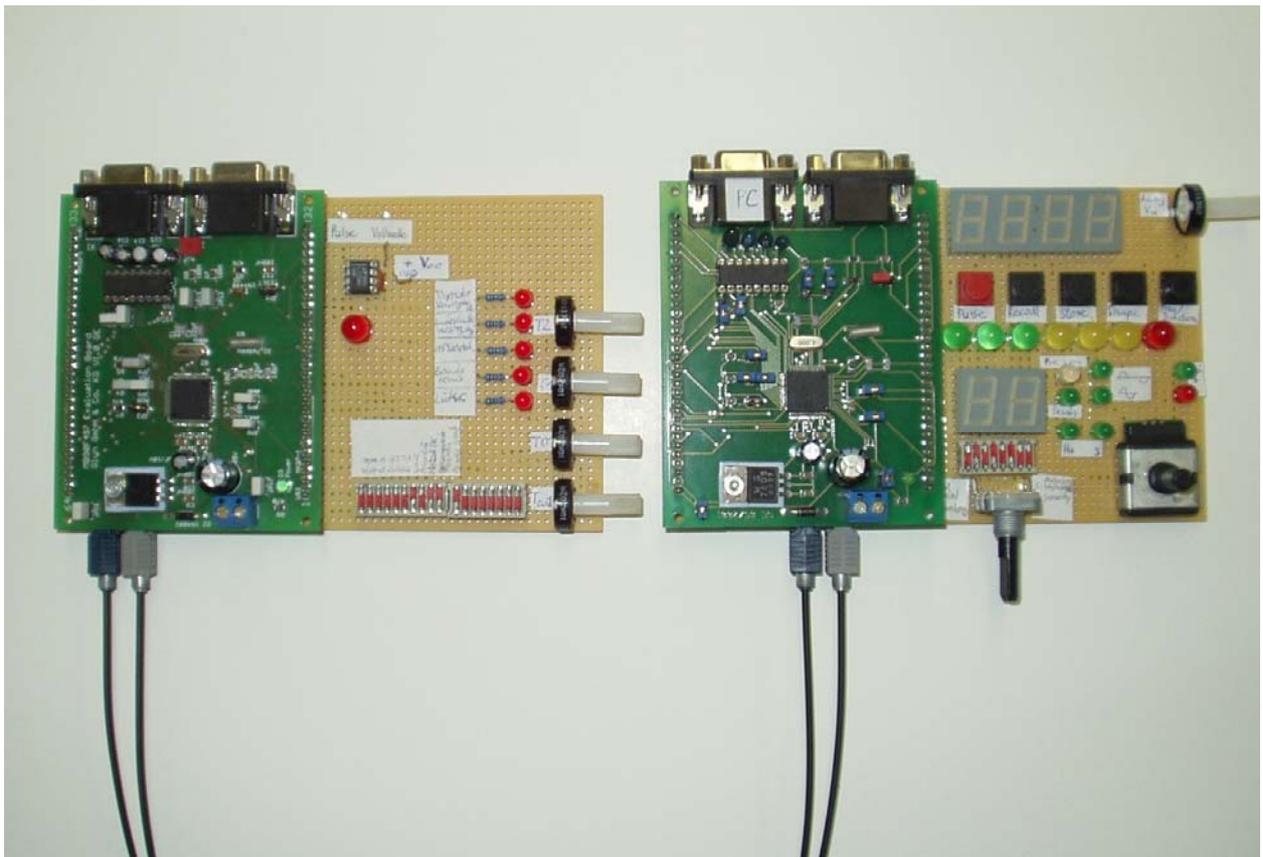


Abbildung 6-2: Schematisches Isolationsdiagramm des P-Stim 160.

In Abbildung 6-2 ist gut erkennbar, dass bei diesem Isolationskonzept nur noch Basisisolationen existieren; der gesamte Leistungsteil und die dazugehörige Mess- und Steuerelektronik (gelb markiert) sind floatend gegenüber Netzerde. Während die Basisisolationen der Transformatoren und der Spulenummantelung relativ einfach zu gewährleisten sind, wirft die Kommunikation zwischen MMI und dem Potenzial des Leistungsteils erhebliche technische Probleme auf. Auf dem Markt sind kaum Bauteile verfügbar, die für die Signalübertragung bei derartigen Isolationsanforderungen geeignet sind, insbesondere, da die Isolationseigenschaften auch für den medizinischen Einsatz dokumentiert und zertifiziert sein müssen.

Für diese Kommunikationsverbindung wurde im Rahmen der Arbeit [Steinmann03] ein Konzept realisiert, mit dem sich praktisch beliebige Isolationsvorgaben erfüllen lassen. Dabei erfolgt die gesamte Übermittlung aller Signale über eine bidirektionale Lichtwellenleiter-Verbindung. An jedem Ende dieser optischen Übertragungsstrecke arbeitet ein Mikrocontroller, der, eingebettet in die umliegende Gerätehardware, alle Ein- und Ausgangssignale geeignet aufbereiten kann.

Durch die Länge der Lichtwellenleiter lassen sich alle Forderungen an die oben beschriebene doppelte Isolation leicht erfüllen. Ein weiterer Vorteil dieser Lösung ist, dass Art und Anzahl der übermittelten Parameter praktisch unbeschränkt sind, sofern die Information in digitalisierter Form zwischen den beiden Controllern ausgetauscht werden kann. Das 2-Mikrocontroller-Konzept wird in Abbildung 6-3 noch einmal verdeutlicht. Der Controller rechts im Bild ist im fertigen Gerät für die Funktion des Mensch-Maschine-Interface (Frontplatte, PC-Schnittstelle) zuständig, der Controller auf der linken Seite beinhaltet die Ablaufsteuerung für den Leistungsteil des Gerätes. Sämtliche Kommunikation zwischen MMI und Leistungsteil erfolgt über eine Lichtleiterverbindung, die in der unteren Hälfte des Bildes zu erkennen ist.



**Abbildung 6-3: Potenzialgetrenntes Kommunikationskonzept mit zwei Mikrocontrollern (hier die Entwicklungsumgebung).**

### ***Repetitive Kortexreizung***

Wie bereits in Kapitel 6.2 beschrieben, gibt es auch bei der kortikalen Anwendung der Magnetstimulation (TMS) medizinische Indikationen, die einen repetitiven Einsatz (also  $f > 1$  Hz) der Reizimpulse fordern. Da andererseits bereits eine Applikation mit  $f = 1$  Hz unter bestimmten Umständen zu Komplikationen, insbesondere zu einem epileptischen Anfall führen kann (siehe [Wassermann98]), kann keine sinnvolle Grenze für die Pulsfrequenz festgelegt werden, die

sowohl die Sicherheit des Patienten garantiert als auch dem Anwender alle medizinischen Möglichkeiten der TMS in die Hand gibt.

Welchen Beitrag kann nun ein technisches Sicherheitssystem in diesem Fall leisten? Es kann zumindest versucht werden, diejenigen Behandlungsfehler auszuschließen, bei denen der Anwender –ohne es zu wollen- durch einen falschen Handgriff die Sicherheit des Patienten gefährdet.

Mögliche Ursachen hierfür sind:

1. Falsche Einstellung der Frontplatte.
2. Bei externer Ansteuerung: Falsche Programmierung des Ansteuermoduls, Einstreuungen ins Kabel usw.
3. Technischer Defekt im externen Ansteuermodul oder im Magnetstimulator selbst.

Als relevante Faktoren für die Sicherheit des Patienten bei Anwendung der repetitiven TMS lassen sich nach [Wassermann98] die folgenden Geräteparameter ausmachen:

- Reizintensität (relativ zur individuellen Reizschwelle des Patienten)
- Pulsfrequenz

Der Anwender muss sich bereits vor der Anwendung darüber Klarheit verschaffen, wie er diese Parameter einstellen möchte, und ob die gewählte Einstellung ein potenzielles Risiko für den Patienten darstellt.

Genau hier hakt das Sicherheitssystem ein, das im Rahmen dieser Arbeit erstellt wurde<sup>64</sup>. Es bietet dem Anwender die Möglichkeit, schon vor Beginn der Behandlung Grenzwerte für Reizintensität und –frequenz einzustellen (siehe Abbildung 6-4). Überschreitet der Geräteoutput –aus welchen Gründen auch immer- eine dieser festgelegten Grenzen, so wird die Pulsabgabe blockiert, die falsch parametrisierten Reizpulse kommen also gar nicht zu Ausführung. Weiterhin wird der Anwender optisch und akustisch über den eingetretenen Fehlerzustand informiert.

---

<sup>64</sup> Dieses Sicherheitssystem wird auch in [Zantow05] ausführlich beschrieben.



Abbildung 6-4: Einstellmöglichkeit der Outputgrenzen an der Frontplatte des Neurostimulators.

Die technische Realisierung dieses Sicherheitssystems ist in Abbildung 6-5 skizziert:

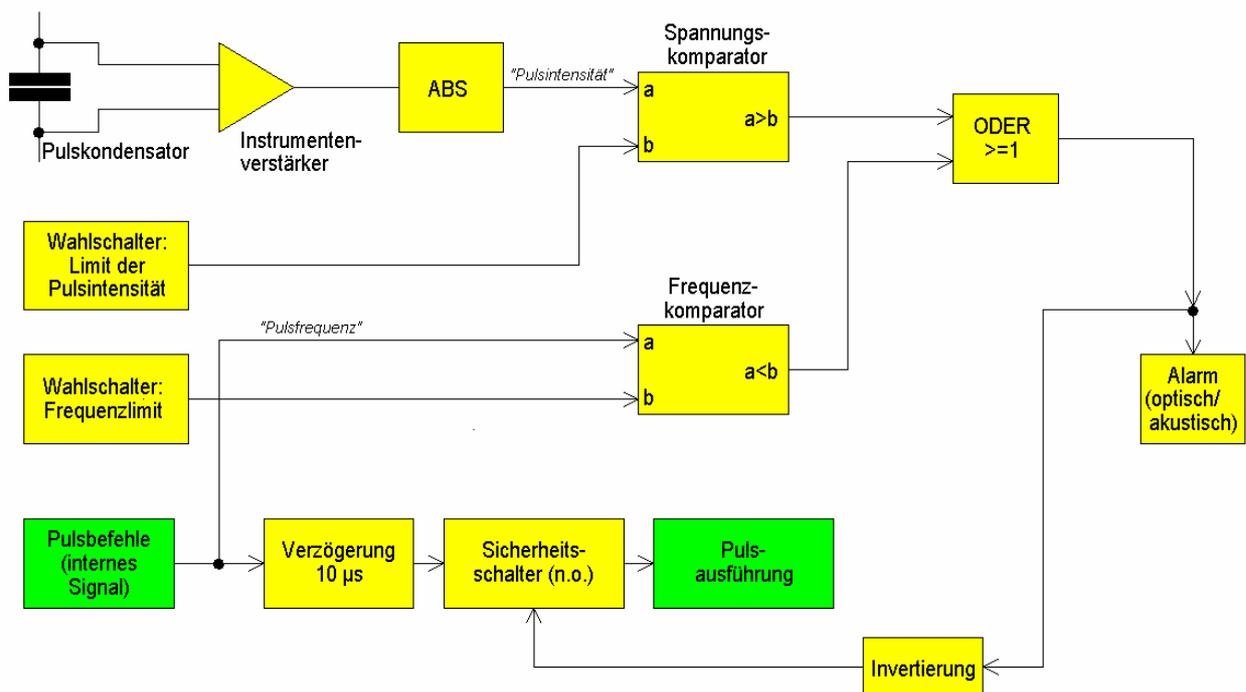


Abbildung 6-5: Überwachungskonzept für die Output-Grenzwerte.

Das gesamte Sicherheitssystem (in Abbildung 6-5 gelb markiert) bedient sich zweier Messwerte. Zum einen wird die Pulscondensatorspannung (oben links im Bild) erfasst. Diese Spannung entspricht direkt der momentan vom Gerät vorgegebenen Pulsintensität. Sie wird über einen Spannungskomparator ständig mit dem Grenzwert verglichen, den der Benutzer für die Pulsintensität vorgewählt hat.

Der zweite Messwert ist die Frequenz, mit der das Gerät Pulsbefehle an den Leistungskreis („Pulsausführung“) sendet. Diese Frequenz wird über einen zweiten Komparator mit der Obergrenze verglichen, die der Benutzer für die Pulsfrequenz vorgegeben hat („Wahlschalter Frequenzlimit“).

Registriert nun einer der beiden Komparatoren eine Überschreitung des voreingestellten Grenzwerts (logische Verknüpfung mittels ODER), so wird ein optischer und akustischer Alarm abgegeben, der den Benutzer über den Fehlerzustand informiert (rechts im Bild). Zeitgleich wird der Sicherheitsschalter geöffnet (Kontakt n.c., also im Normalzustand geschlossen). Dadurch wird die Kette der Pulsausführung (in Abbildung 6-5 grün markiert) unterbrochen, und das Gerät kann keine weiteren Reizpulse abgeben, solange der Fehlerzustand bestehen bleibt. Das Verzögerungsglied von 10  $\mu$ s verschafft der Sicherheitsschaltung den nötigen Vorlauf und stellt damit sicher, dass bereits der erste „fehlerhafte“ Puls nicht mehr zur Ausführung kommt.

Da das hier vorgestellte Sicherheitssystem unabhängig von der gesamten übrigen Elektronik des Magnetstimulators arbeitet, ist es in der Lage, alle ungültigen Output-Anforderungen zu unterdrücken, und zwar unabhängig von der genauen Ursache des Fehlers (falsche Programmierung der PC-Steuerung, Fehler in der externen Triggerung oder sogar geräteinterne Hard- und Softwarefehler).

Trotz der zusätzlichen Überwachung stehen dem Bediener - innerhalb der von ihm selbst gewählten Sicherheitsgrenzen – alle Funktionen des Gerätes im vollen Umfang zur Verfügung.

## **7 Zusammenfassung und Diskussion**

Ausgehend vom Stand der Technik wurden die bisherigen Schwächen von Geräten für die magnetische Neurostimulation identifiziert und neue, innovative Lösungskonzepte erarbeitet. Dabei stand die Steigerung des klinischen Nutzens im Vordergrund, wobei bestehende und zukünftige Einsatzgebiete betrachtet wurden.

Als eines der größten Hemmnisse für eine stärkere Nutzung dieser innovativen und viel versprechenden medizinischen Anwendung wird die geringe Standzeit der aktuell verfügbaren Geräte betrachtet. Bei der repetitiven Abgabe von Reizpulsen, wie sie beispielsweise für alle derzeit bekannten therapeutischen Einsatzgebiete erforderlich sind, liegt die mögliche Behandlungsdauer zur Zeit bei wenigen Minuten, danach ist eine Unterbrechung fällig, was die Handhabung dieser Technik erschwert und den therapeutischen Nutzen schmälert. Es wurde gezeigt, dass eine deutliche Erhöhung der Standzeit nicht nur durch neue Behandlungsspulen, sondern auch über eine Optimierung der Pulsquelle selbst möglich ist. Als Ansätze bieten sich hierbei die Pulsform, also der zeitliche Verlauf des Stroms durch die Behandlungsspule, und die Pulsdauer an.

Erste Simulationen und Experimente am realen Nerven lassen erahnen, dass sich durch neuartige Pulsquellen die Effizienz des Gesamtsystems Neurostimulator noch massiv steigern lässt. Insbesondere die Wahl eines geeigneten Zeitverlaufs des Reizstroms scheint das Reizergebnis nachhaltig zu beeinflussen. Dies zeigen z.B. Rechenergebnisse, die auf einer Simulation der menschlichen Nervenleitung mittels eines elektrischen Ersatzschaltbildes basieren. Ein solches elektro-physiologisches Modell ermöglicht eine schnelle und unkomplizierte Evaluierung von neuen Pulsformen hinsichtlich ihrer Reizwirkung. Die Ergebnisse lassen sich prinzipiell sowohl auf die elektrische als auch auf die magnetische Nervenreizung übertragen.

Bemerkenswert an den Simulationsergebnissen ist insbesondere, dass hochfrequente Pulsformen, die im physiologisch wirksamen Zeitfenster von etwa 500  $\mu$ s mehrere Polaritätswechsel durchlaufen, von ihrer gesamten Reizeffizienz her bei der magnetischen Nervenreizung deutlich besser abschneiden als langsamere Strom-Zeitverläufe. Dies ist aus dem Ersatzschaltbild für eine aktive Nervenleitung (Axon) nicht unmittelbar ersichtlich, sondern ein Ergebnis von Simulationen und *in vivo* Versuchen, denn aufgrund der stets vorhandenen Kapazität der Zellmembran würde man zunächst eine Abschwächung der Wirksamkeit bei steigender Frequenz vermuten. Das Ersatzschaltbild einer Axonleitung besteht jedoch nicht aus linearen Bauelementen, sondern die Leitwerte verschiedener Ionenkanäle verhalten sich extrem nichtlinear, was näherungsweise durch das DGL-System von Hodgkin und Huxley beschrieben werden kann. Daher lässt sich die Reaktion einer Nervenleitung auf einen eingepprägten Reiz nicht durch bloße Anschauung erfassen, obwohl die diskreten Bauelemente des Ersatzschaltbildes dies zunächst suggerieren. Und das wiederum ist vermutlich die Erklärung dafür, dass solche hochfrequenten, polyphasischen Pulsformen im Zusammenhang mit der magnetischen Neurostimulation bisher noch nie Gegenstand von Untersuchungen waren.

Dass die in dieser Arbeit gewonnenen Simulationsergebnisse sich auch am realen Nerven reproduzieren lassen, zeigt eine Reihe von Tierexperimenten. Obwohl die Anzahl der Versuche noch nicht für eine fundierte, statistisch untermauerte Aussage ausreicht, decken sich die hier gewonnenen Ergebnisse sehr gut mit den theoretischen Prognosen.

Neben einer größeren Anzahl an Einzelmessungen wären in diesem Zusammenhang auch Experimente an dickeren Axonen interessant, bei denen eine echte intrazelluläre Injektion des Reizstroms vorgenommen werden kann. Solche Experimente würden eine direkte Entsprechung zu der simulierten Stromeinprägung darstellen, die Vergleichbarkeit der *in silico* und der *in vivo* Versuche könnte damit noch besser gewährleistet werden.

Gelingt es, die bisher bei den Tierexperimenten verwendete Signalableitung weiter zu verbessern, dann könnten Pulsformen auch in einer noch geringeren Intensitätsabstufung getestet werden. Dies würde zu noch präziseren und besser differenzierten Ergebnissen führen und ebenfalls den Vergleich mit den simulierten Reizantworten erleichtern.

Versuche an Nervenzellen, die auf so genannten Zellchips *in vitro* durchgeführt wurden, konnten die in sie gesetzten Erwartungen leider noch nicht erfüllen. Die gegenüber den Tierexperimenten deutlich geringeren Abmessungen des Zellhaufens sowie die offensichtlich hohe Reizschwelle der verwendeten marklosen Nervenzellen verhinderten hier einen schnellen Erfolg. Dennoch stellt die magnetische Reizung von Zellchips in verschiedenen Anwendungsbereichen eine interessante Erweiterung der experimentellen Möglichkeiten dar, so dass es sich zweifellos lohnen wird, auch diesen Ansatz weiter zu verfolgen.

Nach der Simulation und der *in vitro* / *in vivo* Erprobung von neuen Pulsformen und –dauern ist der nächste logische Schritt die Realisierung des so gefundenen optimalen Stromverlaufs in einem tatsächlichen Magnetstimulator, der für die Humananwendung geeignet ist.

Mit dem Forschungsstimulator P-Stim 160, der im Rahmen dieser Arbeit entstanden ist, existiert bereits eine geeignete Plattform für ein solches Unterfangen. Das Gerät wurde nach den einschlägigen konstruktiven und funktionalen Normen entwickelt und aufgebaut, und im Rahmen des gesetzlich vorgegebenen Zulassungsverfahrens intensiv nach den strengen Richtlinien durch den TÜV geprüft. Es besitzt die klinische Zulassung für die diagnostische sowie therapeutische Anwendung am Menschen. Die in diesem Gerät implementierten Sicherheitssysteme sind dabei keine reine Pflichterfüllung, sondern stellen ein schlüssiges Gesamt-Sicherheitskonzept für die Magnetstimulation dar, das in dieser Form bisher einmalig ist.

Weiterhin wurde im P-Stim 160 eine besonders anspruchsvolle Regelschaltung für die abzugebende Pulsenergie realisiert. Im Vergleich zur bisher verfügbaren Gerätetechnik stellt diese Präzisionsregelung ein Novum dar, das dazu beitragen soll, die Reproduzierbarkeit und damit die Qualität von TMS-Untersuchungsergebnissen zu steigern.

Der hier vorgestellte Forschungsstimulator neuester Generation konnte bereits im Drittmittelprojekt AZ I/79 932 (The application of multifocal transcranial magnetic stimulation to the analysis of degenerate functional representations in the human motor and semantic system) der Volkswagenstiftung (Hannover) seine Flexibilität und Leistungsfähigkeit unter Beweis stellen. Im Rahmen dieses Projektes entstand das weltweit erste Mehrkanal-System für die transkranielle Magnetstimulation mit bis zu vier unabhängigen Reizorten. Dieses System, das völlig neue Möglichkeiten bietet, um die Interkonnektivität des menschlichen Gehirns nichtinvasiv zu untersuchen, befindet sich seit dem Frühjahr 2006 im Einsatz.



## 8 Literatur

- [Aglío02] Aglio L. S., Romero R., Desai S., Ramirez M., Gonzalez A. A., Gugino L. D.: The use of transcranial magnetic stimulation for monitoring descending spinal cord motor function. *Clinical EEG Electroencephalography* Vol. 33, Issue 1, 2002: 30 - 41
- [Alberts94] Alberts A., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D.: *Molecular Biology of the Cell*. Garland Publishing, NY, 1994
- [Barker85] Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L.: Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1985, 1: 1106 – 1107
- [Barker91] Barker A. T., Garnham C. W., Freeston I. L.: Magnetic nerve stimulation – the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane timeconstants and the measurement of stimulator output. In: *Magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience*, EEG and Clin. Neurophysiol., Sup. 43, Levy W. J., Cracco R. Q., Barker A. T., Rothwell J. C., Eds., 1991: 227 - 237
- [Baureus03] Baureus Koch C. L., Sommarin M., Persson B. R., Salford L. G., Eberhardt J. L.: Interaction Between Weak Low Frequency magnetic Fields and Cell Membrans. *Bioelectromagnetics* 24, 2003: 395 - 402
- [Berthold83] Berthold C. H., Nilsson I., Rydmark M.: Axon diameter and myelin sheath thickness in nerve fibres of the ventral spinal root of seventh lumbar nerve of the adult and developing cat. *J. Anat.* 136, 1983: 483 - 508
- [Bestmann02] Bestmann S., Thilo K. V., Sauner D., Siebner H. R., Rothwell J. C.: Parietal Magnetic Stimulation Delays Visuomotor Mental Rotation at Increased Processing Demands. *NeuroImage* 17, 2002: 1512 - 1520
- [Bostock78] Bostock H., Sears T. A.: The internodal axon membrane electrical excitability and continous conduction in segmental demyelination. *J. Physiol.* 280, 1978: 273 - 301
- [Bostock97] Bostock H., Rothwell J. C.: Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. *J. Physiol.* 498, 1997: 277 - 294
- [Bower03] Bower J. M., Beeman D.: *The Book of Genesis*. Internet Edition 2003, <http://www.genesis-sim.org/genesis>

- [Brasil92] Brasil-Neto J. P., McShane L. M., Fuhr P., Hallett M., Cohen L. G.: Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr. Clin. Neurol.* 85, 1992: 9 - 16
- [Brown00] Brown A.: Simulation of axonal excitability using Spreadsheet template created in Microsoft Excel. *Computer Methods and Program in Biomedicine* 63, 2000: 47 - 54
- [Chen03] Chen W., Mima T., Siebner H., Oga T., Hara H., Satow T., Begum T., Nagamine T., Shibasaki H.: Low-Frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clinical Neurophysiol.* 114, 2003: 1628 - 1637
- [Cohen91] Cohen L. G., Bandinelli S., Topka H. R., Fuhr P., Roth B. J., Hallett M.: Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 43, 1991: 36 - 50
- [Eguchi03] Eguchi Y., Ogiue-Ikeda M., Ueno S.: Control of orientation of rat Schwann cells using an 8-T static magnetic field. *Neuroscience Letters* 351, 2003: 130 - 132
- [Ehrensberger05] Ehrensberger J.: Optimierung des Leistungskreises eines magnetischen Neurostimulators. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2005
- [EN14971] DIN EN 14971: Medizinprodukte. Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte. Deutsche Fassung EN ISO 14971:2001. VDE Verlag 03/2001
- [EN60601a] DIN EN 60601-1: Medizinische elektrische Geräte. Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit; Deutsche Fassung EN 60601-1:1990 + A1:1993 + A2:1995. VDE Verlag 03/1996
- [EN60601b] DIN EN 60601-1-2: Medizinische elektrische Geräte. Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit - Ergänzungsnorm: Elektromagnetische Verträglichkeit - Anforderungen und Prüfungen; Deutsche Fassung EN 60601-1-2:2001 + A1:2006. VDE Verlag 10/2006
- [EN61508] DIN EN 61508-1: Funktionale Sicherheit sicherheitsbezogener elektrischer/elektronischer/programmierbarer elektronischer Systeme. Allgemei-

- ne Anforderungen; Deutsche Fassung EN 61508-1:2001. VDE Verlag 11/2002
- [EWG93] Richtlinie 93/42/EWG, erlassen vom Rat der Europäischen Gemeinschaften am 14.6.1993. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, L 169, S.1
- [Frankenhaeuser64] Frankenhaeuser B., Huxley A. F.: The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus Laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. *J. Physiol.* 171, 1964: 302 - 315
- [George94] George M. S., Wassermann E. M.: Rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) and ECT. *Convulsive Ther.* 10, 1994: 251 - 253
- [George98] George M. S.: Why would you ever want to? Toward understanding the antidepressant effect of rTMS. *Hum. Psychopharmacol.* 13, 1998: 307 - 313
- [George99] George M. S., Lisanby S. H., Sackeim H. A.: Transcranial Magnetic Stimulation - Applications in Neuropsychiatry. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 1999: 300 - 311
- [Gerschlager01] Gerschlager W., Siebner H., Rothwell J.: Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57, 2001: 449 - 455
- [Gross85] Gross G. W., Wen W., Lin J.: Transparent indium-tin oxide patterns for extracellular, multisite recording in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience Methods* 15, 1985: 243-252
- [Gross94] Gross G. W., Schwalm F. U.: A closed chamber for long-term electrophysiological and microscopical monitoring of monolayer neuronal networks. *Journal of Neuroscience Methods* 52, 1994: 73-85
- [Hebebrand05] Hebebrand M.: Auslösen von Aktionspotentialen durch zeitlich variable Ströme – eine Simulation. Studienarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2005
- [Hennings05] Hennings K., Arendt-Nielsen L., Anderson O. K.: Breakdown of accommodation in nerve: a possible role for persistent sodium channel. *Theoretical Biology and Medical Modelling* 2, 2005: 16
- [Hodgkin52] Hodgkin A. L., Huxley A. F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 1952: 500-544

- [Holler06] Holler I., Siebner H., Cunnington R., Gerschlag W. : 5 Hz repetitive TMS increases anticipatory motor activity in the human cortex. *Neuroscience Letters* 392, 2006: 221 - 225
- [Horn02] Horn F., Lindenmeier G., Moc I., Grillhösl C., Berghold S., Schneider N., Münster B.: *Biochemie des Menschen*. Thieme Verlag 2002
- [Ikehara03] Ikehara T., Yamaguchi H., Hosokawa K., Miyamoto H., Aizawa K.: Effects of ELF Magnetic Field on Membrane Proteine Structure of Living HeLa Cells Studied by Fourier Transform Infrared Spectroscopy. *Bioelectromagnetics* 24, 2003: 457 - 464
- [Kabza94] Kabza H., Schulze H.-J., Gerstenmaier Y., Voss P., Wilhelmi J., Schmid W., Pfirsch F., Platzöder K.: Cosmic Radiation as a Cause for Power Device Failure and Possible Countermeasures. *Proceedings of the 6<sup>th</sup> Internat. Symposium on Power Semiconductor Devices & IC's*, Davos, Switzerland, May 31 - June 2, 1994: 339-340
- [Kammer01] Kammer T., Beck S., Thielscher A., Laubis-Herrmann U., Topka H.: Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin. Neurophysiol.* 112, 2001: 250 - 258
- [Kammer03] Kammer T., Thielscher A.: Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde* 22, 2003: 168-176
- [Kandel95] Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M. (Hrsg.): *Neurowissenschaften*. 3. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag 1995
- [Karg04] Karg M.: Magnetische Mikrostimulation. Bachelorarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2004
- [Kleinjung06] Kleinjung T., Steffens T., Strutz J., Eichhammer P., Hajak G., Langguth B.: Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus [Transkranielle magnetstimulation zur behandlung von tinnitus]. *HNO* Vol 54, Iss 9, 2006: 665 - 666
- [Kotyczka03] Kotyczka P.: Konzeption eines PD-Reglers für die Hochspannungsregelung eines repetitiven Magnetstimulators. Studienarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2003

- [Kowalski92] Kowalski J.M., Albert G.L., Rhoades B.K., Gross G.W.: Neuronal networks with spontaneous, correlated bursting activity: theory and simulations. *Neural Networks* 5, 1992: 805-822
- [Kutschker98] Kutschker M.: Dimensionierung und Bau eines optimierten biphasischen Stimulationsgerätes zur repetitiven Magnetstimulation. Diplomarbeit am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 1998
- [Lee03] Lee L., Siebner H.R., Rowe J.B., Rizzo V., Rothwell J.C., Frackowiak R.S., Friston K.J.: Acute remapping within the motor system induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* 23, 2003: 5308-5318
- [Levy91] Levy W. J., Amassian V. E., Schmid U. D., Jungreis C.: Mapping of motor cortex gyral sites noninvasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 43, 1991: 51 - 75
- [Londero06] Londero A., Langguth B., De Ridder D., Bonfils P., Lefaucheur J.-P. : Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiologie clinique* 36, Issue 3, 2006: 145 - 155
- [McIntyre99] McIntyre C., Grill W.: Excitation of Central Nervous System Neurons by Nonuniform Electric Fields. *Biophysical Journal* 76, 1999: 878 - 898
- [McIntyre01] McIntyre C., Richardson A., Grill W.: Modelling the Excitability of Mammalian Nerve Fibers: Influence of Afterpotentials on the Recovery Cycle. *J. Neurophysiol.* 87, 2001: 995 - 1006
- [Meyer05] Meyer J.: Magnetic Stimulation Of Neuronal Cell Cultures On Multielectrode Arrays. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2006
- [MPG94] Gesetz über Medizinprodukte. BGBl I 1994 vom 2.8.1994. Herausgegeben von der Bundesrepublik Deutschland, vertreten durch das Bundesministerium der Justiz.
- [Nilsson88] Nilsson I., Berthold C. H.: Axon classes and internodal growth in ventral spinal root L7 of adult and developing cats. *J. Anat.* 156, 1988: 71 - 96

- [Norwak98a] Norwak L. G., Bullier J.: Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp. Brain Res.* 118, 1998: 477 - 488
- [Norwak98b] Norwak L. G., Bullier J.: Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118, 1998: 489 - 500
- [Pasqual93] Pascual-Leone A., Torres F.: Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 116, 1993: 39 - 52
- [Pasqual02] Pascual-Leone A., Davey N. J., Rothwell J., Wassermann E. M., Puri B. K.: *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Arnold 2002
- [Peinemann04] Peinemann A., Reimer B., Lör C., Quartarone A., Münchau A., Conrad B., Siebner H. R.: Long-lasting increase in corticospinal activity after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 115, 2004: 1519 - 1526
- [Pelhak04] Pelhak S.: Entwicklung einer Sicherheitsfunktion für ein medizinisches Magnetstimulationsgerät. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2004
- [Quartarone05] Quartarone A., Bagnato S., Rizzo V., Morgante F., Sant'Angelo A., Battaglia F., Messina C., Siebner H. R., Girlanda P.: Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 161, 2005: 114 - 124
- [Ranck75] Ranck J. B.: Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research* 98, 1975: 417 - 440
- [Rank06] Rank D.: Simulating the electromagnetic excitability of human nerve fibers. Master Thesis am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2006
- [Reid99] Reid G., Scholz A., Bostock H., Vogel W.: Human axons contain at least five types of voltage-dependent potassium channel. *Journal of Physiology* 518.3, 1999: 681 - 696
- [Rizzo03] Rizzo V., Siebner, H. R., Modugno N., Pesenti A., Münchau A., Gerschlagger W., Webb R. M., Rothwell J. C.: Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J. Physiol.* 554.2, 2003: 483 - 495

- [Rushton51] Rushton W.: A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *J. Physiol.* 115, 1951: 101 - 122
- [Rydmark81] Rydmark M.: Nodal axon diameter correlates linearly with internodal axon diameter in spinal roots of the cat. *Neurosci. Lett.* 24, 1981: 247 - 250
- [Rydmark83] Rydmark M., Berthold C. H.: Electron microscopic serial section analysis of nodes of Ranvier in lumbar spinal roots of the cat: a morphometric study of nodal compartments in fibres of different sizes. *J. Neurocytol.* 12, 1983: 537 - 565
- [Schmid92] Entwicklung und Bau einer Speisequelle mit verstärkter Leistung zur Nervenstimulation mittels zeitlich veränderlicher Magnetfelder. Diplomarbeit am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 1992
- [Scholz93] Scholz A., Reid G., Vogel W., Bostock H.: Ion Channels in Human Axons. *Journal of Neurophysiology* 70, 1993
- [Siebner01] Siebner H. R., Peller M., Takano B., Conrad B.: Neue Einblicke in die Hirnfunktion durch Kombination von transkranieller magnetischer Kortextstimulation und funktionaler zerebraler Bildgebung. *Nervenarzt* 72, 2001: 320 - 326
- [Siebner03] Siebner H.R., Filipovic S., Rowe J.B., Cordivari C., Gerschlager W., Rothwell J., Frackowiak R.S.J., Bhatia K.P.: Repetitive TMS to premotor cortex uncovers increased plasticity of the motor system in focal arm dystonia. *Brain* 116, 2003: published on-line – awg282.
- [Silbernagl03] Silbernagl S., Despopoulos A.: Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag, 6. Auflage, 2003
- [Slusarczyk03] Slusarczyk M.: Optimisation of the Power Circuit of a Magnetic Neurostimulator. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2003
- [Steinmann03] Steinmann M.: Entwicklung einer Mikrocontroller-Steuerung mit CAN-Schnittstelle für einen magnetischen Neurostimulator. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2003
- [Struppler96] Struppler A., Jakob C., Muller-Barna P., Schmid M., Lorenzen H.-W., Paulig M., Prosiegel M.: New method for early rehabilitation in extremities palsies of central origin by magnetic stimulation. *EEG-EMG Zeit-*

schrift für Elektroenzephalographie Elektromyographie und Verwandte Gebiete, Vol. 27, Iss. 3, 1996: 151 - 157

- [Tiefenthaler06] Tiefenthaler T.: Mobile Einsatzmöglichkeiten der magnetischen Neurostimulation. Diplomarbeit am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2006
- [Vachenaer98] Vachenaer R.: Zur Optimierung der repetitiven Magnetstimulation. Dissertation am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 1998
- [Wassermann92] Wassermann E. M., McShane L. M., Hallett M., Cohen L. G.: Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurol.* 85, 1992: 1 - 8
- [Wassermann98] Wassermann, E.: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 108 (1998) 1-16
- [Waxman93] Waxman G., Ritchie M.: Molecular dissection of the myelinated axon. *Ann. Neurol.* 33, 1993: 121 - 136
- [Wendicke01a] Wendicke K.: Quantitative determination of the stimulated cortical area in transcranial magnetic stimulation (TMS). Diplomarbeit am Lehrstuhl für Regelungs- und Steuerungstechnik, Technische Universität München, 2001
- [Wendicke01b] Wendicke K., Weyh T., Riener R., Merwerth J., Tanner P., Hartlep A., Bauch T.: Quantitative Lokalisierung des stimulierten kortikalen Areals bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS); Beitrag – Automed 2001; Bochum 17.9. – 18.9.2001: 24
- [Wendicke06] Wendicke K.: Optimierung von Stimulationsspulen für die Induktive Nervenreizung. Dissertation am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, Technische Universität München, 2006
- [Weyh95] Weyh T.: Magnetstimulation neuronaler Systeme. Dissertation an der Universität der Bundeswehr München. Verlag Shaker 1995
- [Weyh05] Weyh T., Wendicke K., Mentschel C., Zantow H. Siebner H.: Marked differences in the thermal characteristics of figure-of-eight-shaped coils

used for repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal for Clinical Neurophysiology*, Vol. 116, Issue 6, June 2005: 1477-1486

- [Zantow01] Zantow H.: Optimierung der Steuer- und Leistungselektronik eines repetitiven Magnetstimulators. Diplomarbeit am Lehrstuhl für elektrische Maschinen und Geräte, Technische Universität München, 2001
- [Zantow02] Zantow H., Wendicke K., Weyh T., Damwerth R.: Non-invasive magnetic neurostimulation: The impact of pulse power and target modelling on precision. 2nd European Medical and Biological Engineering Conference, Vienna, December 04-08 2002. IFMBE Proceedings Vol II: 1328-1329
- [Zantow03] Zantow H., Wendicke K., Weyh T., Wolf B.: Transkranielle Magnetstimulation: Zusammenhang zwischen Pulsstärke und räumlicher Feldverteilung. Beiträge zur gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaften für Biomedizinische Technik, 25.-27. September 2003, Salzburg. Band 48 (Tagungsband), U. Boenick und A. Bolz (Hg.) Fachverlag Schiele & Schön GmbH, Berlin 2003: 450-451
- [Zantow05] Zantow H., Weyh T., Wendicke K.: Safety of Devices for Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Proceedings of the 39th. Annual Congress of the German Society for Biomedical Engineering (DGBMT), September 14 – 17, 2005 within VDE, 88-89, ISSN 0939 - 4990, Vol. 50
- [Zeller94] Zeller H. R.: Cosmic Ray Induced Breakdown in High Voltage Semiconductor Devices, Microscopic Model and Phenomenological Lifetime Prediction. Proceedings of the 6<sup>th</sup> Internat. Symposium on Power Semiconductor Devices & IC's, Davos, Switzerland, May 31 - June 2, 1994: 339-340

## Internet-Referenzen

- [www1] <http://www.egbeck.de/skripten/12/bs12-29.htm>  
Internetlink von EGBs E-Learning, aufgerufen am 24.06.2006 um 20:55 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: webmaster@biokurs.de
- [www2] <http://faculty.ccc.edu/nbell/ch3web/home3.htm>  
Internetlink des City College of Chicago, aufgerufen am 27.06.2006 um 21:52 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: webmaster@ccc.edu
- [www3] [http://www.guam.net/pub/sshs/depart/science/mancuso/apbiolecture/29\\_NueronNS/TheNueron.htm](http://www.guam.net/pub/sshs/depart/science/mancuso/apbiolecture/29_NueronNS/TheNueron.htm)  
Internetlink der Simon Sanchez High School, Guam, aufgerufen am 27.06.2006 um 22:02 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: webmaster@guam.net
- [www4] [http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings\\_transcranialMagneticStimulation](http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings_transcranialMagneticStimulation)  
Internetlink der Society for Neuroscience, aufgerufen am 27.06.2006 um 22:17 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: info@sfn.org
- [www5] [http://www.lib.mcg.edu/edu/eshuphysio/program/section1/1ch3/s1ch3\\_14.htm](http://www.lib.mcg.edu/edu/eshuphysio/program/section1/1ch3/s1ch3_14.htm)  
Internetlink des Medical College of Georgia, aufgerufen am 28.06.2006 um 15:50 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: tlee@mcg.edu
- [www6] [http://www.neurobiologie.fu-berlin.de/VorlesungSystemischePhysiolTeilAnimalischePhysiolWS0405/Gruenewald\\_VS\\_BioInfo\\_Kompartimentmodelle.pdf](http://www.neurobiologie.fu-berlin.de/VorlesungSystemischePhysiolTeilAnimalischePhysiolWS0405/Gruenewald_VS_BioInfo_Kompartimentmodelle.pdf)  
Internetlink der Freien Universität Berlin, aufgerufen am 24.7.2006 um 18:19 Uhr. Verantwortlich für den Inhalt: gruenewa@zedat.fu-berlin.de