



MASTERARBEIT

# Analyse des Magnetfeldes für Experimente mit magnetischer Rückenmarksstimulation

Roman Seifner

zur Erlangung des akademischen Grades  
Diplom-Ingenieur

Ausgeführt am  
Institut für Medizintechnik  
Kronesgasse 5 / II  
8010 Graz

unter der Anleitung von  
Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Hermann Scharfetter

28. August 2010, Graz, St.Petersburg

## Danksagung

Mein erster Dank gilt Prof. Frank Rattay, bei dem ich bereits meine Bakkelaureatsarbeit verfasst habe. Er brachte mich mit dem Pavlov Institut in St. Petersburg in Kontakt und nach einigen Gesprächen und einem Kurzbesuch in St. Petersburg nahm mein Diplomarbeitsthema Formen an.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer an der TU Graz, Prof. Hermann Scharfetter. Er hat mir durch seine Betreuungszusage als Student der TU Graz die Möglichkeit gegeben, mir wichtige Sprachkenntnisse in russisch und englisch anzueignen und internationale Erfahrung als werdender Diplom-Ingenieur zu sammeln. Bei Herrn Scharfetter möchte ich mich auch besonders für die Geduld und die schnelle, kompetente Beantwortung meiner vielen Fragen bedanken, da eine Betreuung über Telefon, e-Mail und nur wenigen persönlichen Gesprächen wenn ich in Österreich war, sicher nicht selbstverständlich ist. Bei vielen Fragen bin ich in Russland lange nicht weitergekommen, ein kurzes Gespräch mit Herrn Scharfetter hat dann alles geklärt. Auch bedanken möchte ich mich bei Doga Gürsoy für die Hilfe und Kontrolle bei den Feldberechnungen.

Ganz besonderer Dank gilt dem Pavlov Institut in St. Petersburg und dem gesamten Team um Dr. Yury Gerasimenko. Alle Mitarbeiter der Forschungsgruppe haben mich sehr freundschaftlich aufgenommen und alles erdenklich Mögliche getan um Sprachbarrieren abzubauen und mit diesen und jenen allfälligen Sachen im Labor, sowie in Russland allgemein, zu Rande zu kommen. An dieser Stelle auch ein herzliches Danke meiner dortigen Kollegin Irina und ihrer Familie, bei der ich gewohnt und mich sehr wohl gefühlt habe. Bei Prof. Gerasimenko möchte ich mich für seine freundschaftliche Betreuung bedanken. Er hat mir stets alle benötigten Mittel im Labor zur Verfügung stellen lassen, mit mir ausführlich meine Ergebnisse diskutiert, mir keinen Wunsch abgeschlagen, sich um mein Wohlbefinden in Russland gekümmert und mir auch ermöglicht gemeinsam mit ihm und Dr. Reggie Edgerton an der University of California Los Angeles zu arbeiten. Herzlichen Dank auch an Dr. Edgerton für die Einladung und an meine dortigen Kollegen Pri und Igor, die mir in Los Angeles weitergeholfen haben.

Danke auch an das Büro für internationale Beziehungen der TU Graz für den Erhalt eines KUWI Stipendiums und an die Industriellenvereinigung Österreich für den Erhalt eines Stipendiums für besondere Sprachqualifikation in Osteuropa.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Freunden in Österreich, Russland und Los Angeles bedanken, die mir in vieler Weise Unterstützung gaben. Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, ohne deren Unterstützung alle Auslandserfahrung und auch der Abschluss des gesamten Studiums nicht möglich gewesen wäre.

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....  
.....  
(Unterschrift)

Englische Fassung:

## STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....  
date .....  
.....  
(signature)

## Kurzfassung

Durch magnetische Stimulation des Rückenmarks erhofft man sich eine neue, schmerzfreie und nichtinvasive Methode um gelähmten Patienten einfache Bewegungen zu ermöglichen. Es sollen dabei neuronale Netzwerke im Rückenmark aktiviert werden, die Stehen oder schrittartige Bewegungen ermöglichen. Die Methode der elektrischen Stimulation des Rückenmarks mit implantierten Elektroden ist heute Gegenstand von Forschungsgruppen weltweit. Elektrostimulation an gelähmten Ratten und dabei die Aktivierung von schrittförmigen Bewegungsmustern ist bereits erfolgreich gelungen. Die Stimulation durch Induktion, also durch ein ausserhalb des Körpers angelegtes wechselndes Magnetfeld, zeigte in Experimenten des *Pavlov Institute* in St.Petersburg, ebenfalls schrittförmige Bewegungen. Der Ort im Rückenmarksbereich, an dem die Erregung bei der magnetischen Stimulation stattfindet, war dabei allerdings unklar.

Die bei der Stimulation in den Körper induzierten elektromagnetischen Feldgrössen sind Gegenstand dieser Arbeit. Stimuliert wurde mit einem kommerziellen Magnetstimulator, wie er auch bei der Magnetstimulation des Gehirns in der Neurologie verwendet wird. Die Applikationsspule wurde dabei zur Stimulation des Rückenmarks von Katzen verwendet. Zunächst galt es, das durch die Spule erzeugte Magnetfeld zu kennen. Mittels mathematischer Formulierung des Feldproblems, einer Induktionsmessung und Betrachtungen zur Funktionsweise des Stimulators konnte das entstehende Feldbild charakterisiert werden. Mit MRT-Aufnahmen einer Katze als Vorlage, wurde ein dreidimensionales Modell des Rückenmarksbereichs von den Wirbelsegmenten T13 bis L6 konstruiert. Dazu wurden unterschiedliche Gewebe-Compartments erzeugt. Mittels Finite-Elemente-Software wurden die in das Gewebe induzierten Feldgrössen simuliert. Die Simulation lieferte eine Veranschaulichung der Verteilung der Stromdichte und der elektrischen Feldstärke im Modell. Es wurde die Feldverteilung in der Rückenmarkssubstanz direkt und ausserhalb der knöchernen Wirbelsäule gezeigt. Fokusbereiche der Intensitäten bei unterschiedlichen Spulenpositionen wurden diskutiert und mit Beobachtungen aus früheren Stimulationsexperimenten verglichen. Zusätzlich zur Berechnung wurde ein Experiment mit unterschiedlichen Spulenpositionen durchgeführt und die Muskelantworten der Katze gemessen. Dabei konnte die zur erfolgreichen Stimulation erforderliche Intensität am Stimulator und damit die Feldstärke im Gewebe ermittelt werden. Auch der Einfluss unterschiedlicher Spulenpositionen auf die Muskel-erregung wurde dabei deutlicher.

Die konkreten Stimulationsorte konnten leider nicht gefunden werden, da der Verlauf der Axone im elektrischen Feld eine wichtige Rolle spielt, und einzelne Nervenstränge nicht modelliert werden konnten. Die Berechnung gab jedoch einen Einblick welche Feldverteilung durch das äussere Magnetfeld direkt im Körpergewebe entsteht. Auf dieser Grundlage können weitere Beschreibungen zum Finden des tatsächlichen Stimulationsortes ansetzen.

## Abstract

By magnetic stimulation of the spinal cord a new, painless and non-invasive method, allowing paralyzed people easy movements, is expected. To achieve that goal, neuronal spinal networks should be activated, which allows standing or stepping-like movements. Stimulating the spinal cord by electrical stimulation with implanted electrodes is nowadays the object of some world-wide research groups. Electric stimulation for paralyzed rats and the activation of stepping movements have already been demonstrated successfully. The stimulation by induction, which means using an external applied time-varying magnetic field, also showed stepping like movements in experiments by the *Pavlov Institute* in St.Petersburg. But the site of excitation in the spinal area was not fully clear.

Induced electromagnetic fields into the body through magnetic stimulation are objectives for this thesis. Stimulations were done by commercialised magnetic stimulating devices, as used in neurology for magnetic brain stimulation. The round application coil was used to stimulate the spinal cord of cats. First of all, knowing the magnetic field generated by the coil, was important. Via an mathematical formulation of the field problem, induction measurement and considerations for the functionality of the stimulator, the resulting field could be identified. With the help of MRT-Pictures of a cat as templates, a three dimensional model of the spinal cord area from the segments T13 to L6 was constructed. Therefore different tissue compartments were included. By using finite-elements-software the induced field components were simulated. The simulation demonstrated graphs of current density and electric field strength distributions. The field distribution is illustrated directly into spinal matter and in the tissue around the bony spinal cord. Focal intensity distributions with different coil positions have been discussed and compared with earlier stimulation experiments observations. Additionally, an experiment with different coil positions at the cat's spinal cord was carried out. The muscle answers of the cat were recorded. Thus experiments showed the required field intensity inside the tissue for stimulating successfully. Also the influence of different coil positions on the muscle excitation got clearer.

Unfortunately the exact site of stimulation could not be found, since the direction of the axons in the electric field plays an important role in excitation process, and it was not possible to model single nerve cords. However the calculation gives an insight which field distribution arises inside the body, by the application of an external magnetic field. Based on this knowledge further descriptions or calculations can be found to identify the effective stimulation point.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung . . . . .	2
Eidesstattliche Erklärung . . . . .	3
Kurzfassung . . . . .	4
Abstract . . . . .	5
<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>2 Anatomische und Physiologische Grundlagen</b>	<b>9</b>
2.1 Aufbau des Nervensystems . . . . .	9
2.1.1 Nervengewebe . . . . .	9
2.1.2 Nervenimpulse . . . . .	10
2.1.3 Regeneration von Nerven . . . . .	14
2.2 Struktur der Wirbelsäule, Mensch . . . . .	18
2.2.1 Zentrales Nervensystem, Rückenmark . . . . .	19
2.2.2 Periphere Nerven . . . . .	19
2.3 Struktur der Wirbelsäule, Katze . . . . .	20
2.4 Vergleichbarkeit von Mensch und Katze . . . . .	21
<b>3 Transkutane Magnetische Stimulation</b>	<b>23</b>
3.1 Errungenschaften . . . . .	23
3.2 Elektromagnetische Grundlagen . . . . .	24
3.2.1 Grundgleichungen . . . . .	25
3.2.2 Stimulation durch Feldgrößen . . . . .	26
3.3 Magnetstimulatoren . . . . .	27
3.3.1 RLC-Schwingkreis . . . . .	29
3.3.2 Charakterisierung des bestehenden Stimulators . . . . .	31
3.3.3 Entstehendes Magnetfeld durch Stimulationsspule . . . . .	34
3.4 Medizinische Praxis . . . . .	40
3.4.1 Motorisch evozierte Potenziale und Muskelsummenaktionspotenziale . . . . .	41
3.4.2 Stimulation des Rückenmarks und peripherer Nerven . . . . .	43
<b>4 Modell und Experiment</b>	<b>45</b>
4.1 Geometrische Konstruktion . . . . .	45
4.1.1 MR-Daten . . . . .	45
4.1.2 Konstruktion des Wirbelsäulenmodells . . . . .	45
4.2 Finite Elemente Analyse . . . . .	48
4.2.1 Verwendetes Modul . . . . .	49
4.2.2 Ergebniss der berechneten Feldgrößen . . . . .	51
4.3 Experiment . . . . .	56

4.3.1	Versuchsaufbau und Durchführung . . . . .	57
4.3.2	Resultierende motorisch evozierte Potenziale . . . . .	57
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
5.1	Allgemein . . . . .	65
5.2	Stromdichten und Feldstärken im Modell . . . . .	65
5.2.1	Lokalisierung der Stimulation . . . . .	65
5.2.2	Einschränkende Faktoren . . . . .	66
5.3	Zusammenhänge zwischen Modell und Experiment . . . . .	66
5.4	Möglichkeiten in der Anwendung . . . . .	67
5.5	Schlussfolgerung . . . . .	68
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>

# 1 Einleitung

Die Möglichkeit der elektrischen Erregung von Körpergewebe ist bereits seit den berühmten Experimenten von Galvani eine Tatsache, der aber anfangs die Erregbarkeit von Neuronen noch nicht erkannte. Elektrische Erregung von Nervenstrukturen durch externe Stimulation ist allerdings heute aus der Neurologie nicht mehr wegzudenken. Die Stimulation durch Induktion, also durch ein wechselndes Magnetfeld, wurde erst im vorigen Jahrhundert erkannt. Dabei waren die ersten Effekte auftretende Lichtblitze auf der Retina bei Stimulation des Gehirns. Heute wird die Kortextstimulation mit Spulen ebenso häufig in der Neurologie eingesetzt wie die Elektrostimulation. Die magnetische Stimulationstechnik ist sogar wegen der nichtinvasiven und weitgehend schmerzfreien Möglichkeit, bestimmte Bereiche des Gehirns zu erregen, die beliebtere Diagnosesmöglichkeit geworden. Die Magnetstimulation des Gehirns unterscheidet sich allerdings von der des Rückenmarks. Es wird davon ausgegangen, dass die Stimulation des Rückenmarks an den Nervenwurzeln, oder den aus dem Rückenmark austretenden Spinalnerven, und nicht direkt in der Rückenmarkssubstanz stattfindet. Im Gehirn wird hingegen die weisse und graue Gehirns substanz direkt erregt. Rückenmarksstimulation wird wegen der schlechteren Lokalisierbarkeit auch nur selten in der Klinik eingesetzt.

Es wurde bereits gezeigt, dass rhythmische Schrittmuster, durch Elektroden im Epiduralraum (zwischen Rückenmarkssubstanz und der knöchernen Hülle) im Bereich der gelähmten unteren Rückenmarkssegmente, initiiert werden können [27][35]. In Experimenten des *Pavlov Institute, St.Petersburg, Russia* konnten zuerst bei Katzen, anschließend auch bei Menschen, diese gezielten rhythmischen Schrittmuster durch Magnetstimulation erzeugt werden [18]. Dieser Ansatz ist sehr vielversprechend wenn man an die Möglichkeit der Behandlung von Querschnittslähmungen auf dem Weg der Magnetstimulation denkt. Durch die Berechnung der durch Induktion zustandekommenden elektrischen Feldstärke im Gewebe soll man der gezielten Magnetstimulation des Rückenmarks näher kommen, und entstehende Effekte erkennen. Dazu war zunächst die Beschreibung der Anatomie und Physiologie des Nervensystems, auch das der Katze, notwendig gewesen. Die externen Feldgrößen mussten zuerst erkannt und beschrieben werden. Bei den Experimenten zur Magnetstimulation in St.Petersburg wurde ein Magnetstimulator der Firma *Neurosoft* verwendet. Die Pulsform und Intensität dieses Stimulators wurde gemessen. Mit Hilfe von Abmessungen aus MR-Daten von Katzen wurde anschließend ein 3D-Modell des Körpergewebes erstellt auf das die erzeugte magnetische Flussdichte einwirkt. Dieser Satz von Differentialgleichung wurde mit der kommerziell erhältlichen Finiten Elemente Software *COM-SOL Multiphysics* gelöst. Um die berechneten Ergebnisse zu verifizieren wurde zusätzlich ein Stimulationsexperiment durchgeführt.

## 2 Anatomische und Physiologische Grundlagen

In diesem Kapitel wird sowohl die menschliche Anatomie und Nervenstruktur als auch die der Katze gezeigt. Auf jener der Katze wird schließlich das Modell in Kapitel 4 aufbauen. Die Physiologie der Signalübertragung und Anregung ähneln sich jedoch in großem Maße, wodurch die Beschreibungen auf keines der beiden beschränkt werden.

### 2.1 Aufbau des Nervensystems

Das Nervensystem gliedert sich räumlich zunächst als

- zentrales Nervensystem (ZNS) und
- peripheres Nervensystem (PNS),

und funktionell in ein

- animalisches bzw.
- vegetatives oder autonomes.

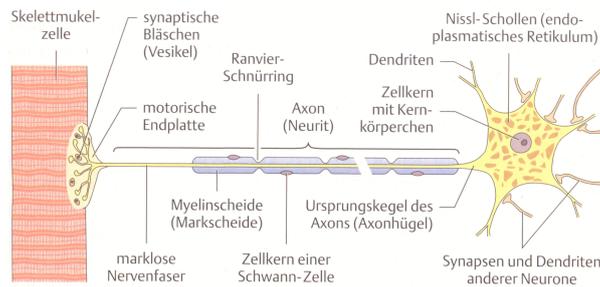
Das animalische Nervensystem ist bewussten Bewegungen (Muskelkontraktion usw.) zuzuordnen, wo hingegen das autonome Nervensystem unbewusste Steuerungsfunktionen von Organen übernimmt. Zum ZNS gehören Gehirn und Rückenmark, und zum PNS alle vegetativen und animalischen Nerven. Das animalische und das autonome Nervensystem können Impulse (siehe Kap. 2.1.2) sowohl von der Peripherie (z.B. Haut, Eingeweide) zum Zentrum als auch vom Zentrum zur Peripherie übertragen. Bei ersterem sprechen wir von afferenter Erregung (sensorisch). Bei der Erregung vom Zentrum zur Peripherie (z.B. Muskelkontraktion) sprechen wir von efferenter Erregung (motorisch). Das PNS leitet Signale zum ZNS, wo die Auswertung und Verarbeitung erfolgt, und die im ZNS entstandenen Erregungen in die Peripherie. Leistungen wie Sprache, Gedächtnis und Urteilsvermögen sind jedoch auf das ZNS zurückzuführen.

#### 2.1.1 Nervengewebe

Nervengewebe ist aus verschiedenen Zelltypen aufgebaut,

- den Nervenzellen oder Neuronen und
- den Gliazellen.

Die Basis zur konsequenten Fortleitung der Nervensignale stellt das Neuron dar. Es handelt sich um eine spezialisierte Zelle, die chemisch vermittelte elektrische Signale sendet und empfängt. Das Neuron besteht im wesentlichen aus einem Zellkörper, den Dendriten, dem Axon und mehreren Synapsen. Dendriten sind Abzweigungen um über Verbindungen, den Synapsen, Signale



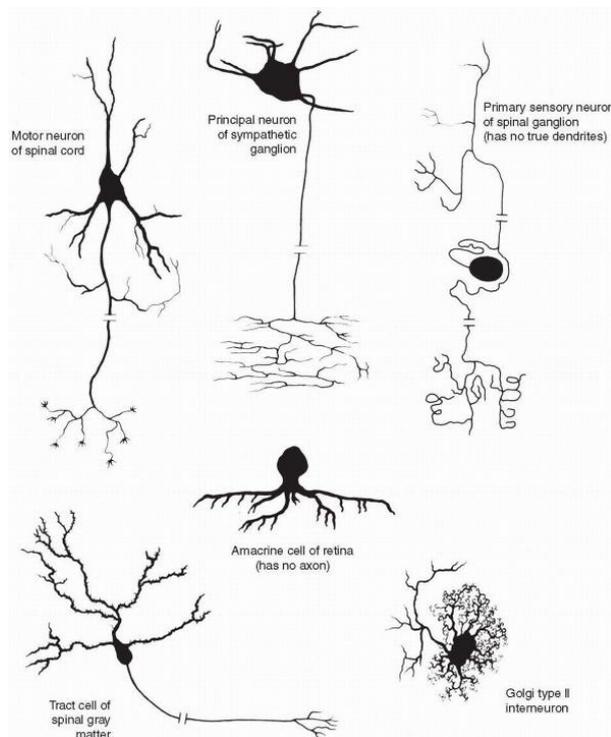
**Abbildung 2.1:** Aufbau eines Motorneurons [13]

von anderen Zellen zu empfangen. Jedes Neuron hat auch einen einzelnen Axonfortsatz. Dort werden die Signale weitergeleitet, wobei nicht jede Zelle ein Axon besitzt, sondern Dendriten die Signale in beide Richtungen übertragen können [22]. Die Variationen sind vielfältig (Abb. 2.2) und an einer Nervenzelle können viele Dutzend bis einige tausend Synapsen enden [13]. Auch die Größe der Zellen reicht von  $5\mu\text{m}$  für kleine Zellen in komplexen, verzweigten Zusammenschaltungen bis zu  $135\mu\text{m}$  bei den großen Motorneuronen (Abb. 2.1). Die Funktion der  $\alpha$  – *Motorneuronen* in der Wirbelsäule ist in Abbildung 2.6 dargestellt. Gliazellen sind als eine Art Bindegewebe mit Nahrungs- und Stützfunktionen zwischen den Nervengewebsstrukturen zu verstehen, und sind prinzipiell kleiner als Neuronen. Bei den Schwannschen Zellen, die in Abbildung 2.1 das Axon umhüllen handelt es sich zum Beispiel um Gliazellen (peripheral Neuroglia). Die Schwannschen Zellen wachsen um das Axon, um schließlich eine Myelinscheide zu hinterlassen. Eine weitere wichtige Gattung von Gliazellen sind die sogenannten Astrozyten (Astroglia) im zentralen Nervensystem. Diese sternförmigen Zellen bilden auch die Mehrheit der Gliazellen bei Säugetieren. Über Grenzmembranen zu Blutgefäßen und der Gehirnoberfläche werden die Nervenzellen ernährt, und auch der für die Signalübertragung wichtige Kalium-Haushalt und der pH-Haushalt des Gehirns geregelt. Man spricht auch von einer Blut-Hirn-Schranke. Astrozyten und andere Gliazellen haben eine zentrale Funktion bei der Regeneration von durchtrenntem Nervengewebe sowohl im ZNS als auch PNS dar (siehe Kap. 2.1.3).

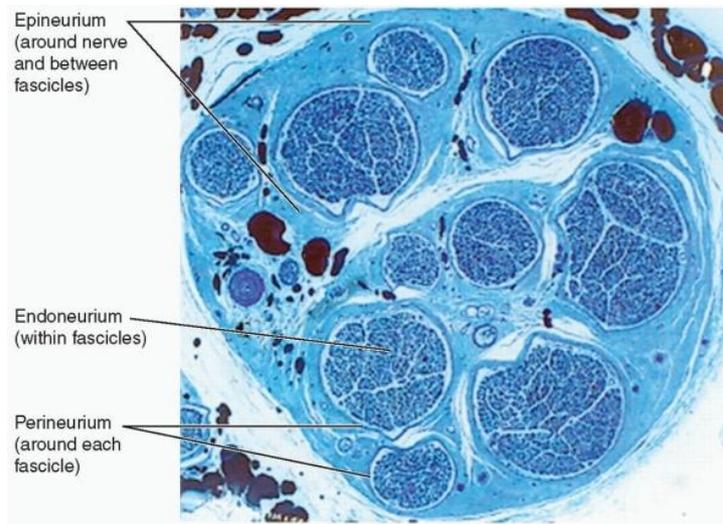
Als Nerv bezeichnet man nur periphere Bahnen, wo mehrere Nervenfasern (Nervenfaszikel) zusammengefasst sind. In jedem Faszikel befinden sich wiederum mehrere Axone mit oder ohne Myelinscheiden. Diese Bündel von Nervenzellen sind von einer Hülle umgeben, dem Perineurium. Der gesamte Nerv enthält zwischen den Faszikeln auch Bindegewebe, Fettgewebe und Blutgefäße. Diese umgeben die Faszikel in einer Struktur die als Epineurium bezeichnet wird. In einem Nerv können hunderte von Axonen vorhanden sein. In Abbildung 2.3 ist ein peripherer Nerv dargestellt. Es handelt sich hierbei um den Schnitt eines menschlichen *Nervus suralis*. Ein rein sensibler Nerv der vom Unterschenkel zur Ferse und weiter an der Lateralseite des Fußes verläuft. *N.suralis* wird gerne für diagnostische Nervenbiopsien verwendet.

## 2.1.2 Nervenimpulse

Die Übertragung von Impulsen und somit von Information geschieht im Nervensystem über elektrochemische Signale, die Aktionspotenziale (AP). Diese kommen durch Eigenschaften der Zellmembran der Neuronen und in deren Milieu enthaltenen Ionen (siehe Tab. 2.1) zustande.



**Abbildung 2.2:** Verschiedene Neuronentypen [22]



**Abbildung 2.3:** Gefärbte Biopsie eines peripheren Nerven, dem Nervus suralis. Die Fettzellen sind schwarz. Bindegewebe Epineurium sowie Endoneurium blau. Die einzelnen Faszikel sind vom Perineurium (weiß) umgeben. [22]

Die Erregbarkeit durch einen Reiz ist eine Grundeigenschaft jeder Zelle. Die rasche Weiterleitung dieses Reizes ist jedoch Zellen des Nervensystems durch Ihre Axone vorbehalten. Die Membran besteht aus einer Lipiddoppelschicht und darin eingelagerten Membranproteinen. Die Lipiddoppelschicht stellt einen fast perfekten elektrischen Isolator da, der für geladene Teilchen unpassierbar ist, während die in der Doppelschicht eingelagerten Proteine Kanäle bilden, die effektive elektrische Leiter darstellen (Transportraten:  $10^7 - 10^8$  Ionen/s) [47]. Die elektrochemische Energiedifferenz  $\Delta G$ , die eine Ionenbewegung durch die Kanäle bewirkt, setzt sich aus einer chemischen (erster Term in (2.1)) und einer elektrischen (zweiter Term in (2.1)) Komponente zusammen [47], also einem durch die Konzentrationsdifferenz gegebenem Teil und einem durch die Potenzialdifferenz gegebenem Teil.

$$\Delta G = RT \ln(c_1/c_2) + zFU \quad (2.1)$$

Dabei ist R die allgemeine Gaskonstante, T die absolute Temperatur, z die Ladungszahl beziehungsweise die Wertigkeit des Ions, F die Faraday-Konstante, und U die Membranspannung. Der Ausdruck  $c_1$  stellt die Ionenkonzentration im Inneren der Zelle und  $c_2$  die Ionenkonzentration aussen dar. Bei den Ionenkanälen findet man eine ausgeprägte Selektivität für die möglichen Ionen, die transportiert werden. Zunächst unterscheidet man Anionen- oder Kationenkanäle, wobei man bei letzteren häufig eine Selektivität bezüglich der Ionensorte findet. Ein Natriumkanal leitet demnach nur Natriumionen  $\text{Na}^+$  wobei ein Kaliumkanal nur  $\text{K}^+$  Ionen durchlässt. Weiters können alle Kanäle ihre Transportraten (auch offen/geschlossen) verändern. Manche Kanäle verhalten sich hier rein linear was die Transportrate der Ladungen in Ampere und der Membranspannung betrifft (*Ohmic Channel*). Andere Kanäle sind wiederum nichtlinear und auch spannungsspezifisch. Lassen also bei positiver Membranspannung deutlich höhere Ionenströme zu als bei negativen (*Rectifying Channel*).

Diesen Schaltprozess bezeichnet man auch als *gating*. Er kann durch

- Änderung der Membranspannung
- Änderung der Transmitterkonzentrationen oder
- mechanische Kräfte wie Zug oder Druck

gesteuert werden. Das Schaltverhalten ist wesentlich für die Entstehung und Weiterleitung eines AP.

## Membranspannung

Die Potenzialdifferenz die von der Konzentration von Ionen im Intra- und Extrazellulärraum herrührt, bezeichnet man als Membranspannung. Die Membranspannung ist

$$V_m = V_{in} - V_{out} \quad (2.2)$$

wobei  $V_{in}$  das Potenzial innen und  $V_{out}$  das Potenzial aussen darstellt [12].  $V_{out}$  ist im Ruhezustand, per Konvention, als Null definiert. Die Membranspannung im Ruhezustand  $V_r$  ist somit gleich  $V_{in}$  und beträgt in Neuronen zwischen -60mV und -70mV. Das Gleichgewichtspotenzial U, das von der Verteilung von  $\text{K}^+$  Ionen herrührt, kann man durch die Nernst-Gleichung ausdrücken, die mit den Konzentrationen aus Tab.2.1 bei einer Temperatur von 25° Celsius

$$U_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K]_{out}}{[K]_{in}} = -89mV \quad (2.3)$$

ergibt. Das Ruhepotenzial rührt jedoch nicht alleine von den  $K^+$  Ionen her. Weiters muss beachtet werden, dass die Ionenkanäle im Ruhezustand nicht geschlossen sind, sondern es sich bei der Gleichgewichtspotenzialdifferenz um eine Summe aller Ionenströme durch die Membran handelt. Eine Beschreibung der Membranspannung bei unterschiedlichen Permeabilitäten  $P_x$  der Membran, und damit der Ionenkanäle, ist mit der Goldman-Hodgkin-Katz Gleichung

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_{out} + P_{Na}[Na]_{out} + P_{Cl}[Cl]_{in}}{P_K[K]_{in} + P_{Na}[Na]_{in} + P_{Cl}[Cl]_{out}} \quad (2.4)$$

möglich. Diese gilt jedoch nur, wenn sich  $V_m$  nicht verändert. Für die Permeabilitäten in Ruhe gelten die Verhältnisse [12]

$$P_K : P_{Na} : P_{CL} = 1.0 : 0.04 : 0.45 \quad (2.5)$$

als gute Werte für die Goldman-Gleichung. Bei einem eingeleiteten Aktionspotenzial, und damit einer schnellen Änderung von  $V_m$  ist jedoch ein anderes Verhältnis zu verwenden [12]. Mit den Konzentrationen aus Tab. 2.1 und den Permeabilitäten aus 2.5 erhalten wir bei einer Temperatur von 38° Celsius für die Ruhemembranspannung

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{1[4] + 0.04[145] + 0.45[4]}{1[139] + 0.04[12] + 0.045[116]} = -67.6mV \quad (2.6)$$

Ruhemembranspannungen von Nervenzellen variieren auch stark bei verschiedenen Organismen und innerhalb eines Organismus, für andere Ionenverteilungen. In Gliazellen findet man zum Beispiel eine Membranspannung von  $-90mV$  und in Skelett- und Herzmuskelzellen ebenfalls  $-90mV$  [47].

### Aktionspotenziale und synaptische Verbindungen

Wird die Zellmembran nun durch einen Reiz erregt, wird ein Aktionspotenzial eingeleitet. Die wichtigste Funktion tragen hierbei die spannungsgesteuerten Ionenkanäle. Trifft eine Erregung auf eine Nervenzelle, ändert sich die Ionentransportrate der spannungsabhängigen Natriumkanäle und dadurch dringen vermehrt Natriumionen in das Zellinnere ein, da zum Zellinneren hin ein Konzentrationsgefälle herrscht. Nun baut sich im Inneren ein Überschuss an positiven Ladungsträgern an und die Membranspannung steigt an (Depolarisation) (s. Abb. 2.4a). Kurz darauf (etwa 1ms) erweitern sich jedoch auch die Kaliumkanäle und die Membranspannung fällt wieder (Hyperpolarisation). Nachdem sich die Kaliumkanäle ebenfalls geschlossen haben werden die Natriumionen durch die sogenannte Ionenpumpe unter Energieaufwand aus dem Inneren wieder nach aussen transportiert und die Zelle kann von neuem erregt werden. Die durch den  $Na^+$  Einstrom depolarisierte Membran öffnet durch die lokal umgebenden Stromschleifen (s. Abb. 2.4c) auch benachbarte Ionenkanäle, wodurch das Aktionspotenzial weitergeleitet wird. An jeder Stelle des Axons wird ein Aktionspotenzial der selben Amplitude nach der Alles-oder-Nichts Regel eingeleitet. Bleibt der Reiz unter einer gewissen Schwelle, werden benachbarte Natriumkanäle nicht ausreichend geöffnet und kein Aktionspotenzial weitergeleitet.

Ion	Intrazellularraum in mM	Extrazellularraum in mM
$K^+$	139	4
$Na^+$	12	145
$Cl^-$	4	116
Organische Ionen <sup>-</sup>	138	34

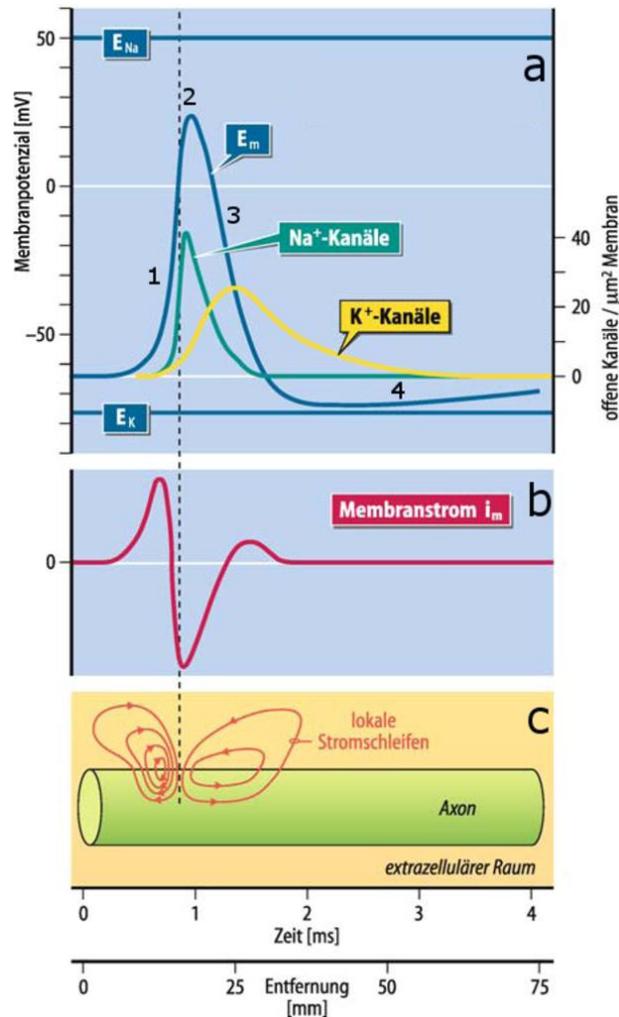
**Tabelle 2.1:** Vergleich der Ionenkonzentration im Intra- und Extrazellularraum [13]

Die Geschwindigkeit mit der sich eine solche Erregung ausbreitet, hängt vorwiegend vom Durchmesser des Axons ab. Durch eine zusätzliche Myelinscheide (Schwansche Zellen) (s. Abb. 2.1) wird jedoch der Membranwiderstand erhöht und die Kapazität der Membran gleichzeitig stark erniedrigt. Die umgebende Myelinschicht bildet freie Ringe wo die Membran nicht bedeckt wird. Damit fließt trotz Potenzialänderung kein Strom über die bedeckte Membran und die Leitungszeit zwischen den Ranvier Schnürringen wird eingespart. Dadurch kommt es zu einer saltatorischen (hüpfenden) Erregungsweiterleitung. Markhaltige Nervenfasern können eine weitaus höhere Nervenleitgeschwindigkeit erreichen. Dort ist auch die Dichte der  $Na^+$  Kanäle etwa 100-mal höher als bei marklosen Axonen. Nervenleitgeschwindigkeiten können  $100m/s$  bei dicken, markhaltigen Fasern betragen wobei Aktionspotenziale bei kleinen, marklosen Nervenfasern mit weniger als  $1m/s$  weitergeleitet werden. Die Übertragung der Aktionsimpulse und damit der Information von Zelle zu Zelle und deren Verknüpfung untereinander geschieht über Synapsen (s. Abb.2.1). Eine Zelle kann einige bis einige tausend Synapsen enthalten. Die Verbindungen stellen auch eine wichtige Funktion für Lernprozesse dar, indem sie neu gebildet oder abgebaut werden. Das Nervende mit den Synapsen schüttet durch Erreichen einer Depolarisation chemische Überträgerstoffe, Vesikel, aus. Diese werden über den synaptischen Spalt transportiert um an der damit verbundenen nächsten Zellmembran, im postsynaptischen Spalt, an Rezeptoren anzudocken. Dadurch öffnen sich Ionenkanäle und ein neues Aktionspotenzial wird eingeleitet.

Am Axonhügel, dem Beginn eines Axons, befinden sich besonders viele  $Na^+$  Kanäle und dieser ist somit besonders leicht erregbar. Die Summe aller eintreffenden Potenzialänderungen am Axonhügel entscheidet, ob ein Impuls weitergeleitet wird. Eine andere Form der synaptische Verbindung ist die motorische Endplatte, wie sie bei Motorneuronen am Ende des Axons vorkommt (s. Abb.2.1). Erst durch diese Verbindung wird eine Kontraktion der Muskeln durch die neuronalen Signale erreicht. Wie Nervengewebe kann auch Muskelgewebe chemisch und elektrisch erregt werden, zusätzlich besitzt Muskelgewebe jedoch die Fähigkeit zur Verkürzung (Kontraktion) [13]. Das durch das Axon eingeleitete Aktionspotenzial erregt über die Endplattenverknüpfung die Muskelfasern wodurch eine Verkürzung oder auch Verlängerung der Muskelfasern und damit einhergehend des ganzen Stranges erreicht wird. Eine motorische Erregung kann somit durch differenzielle Oberflächen Elektroden oder auch Nadelelektroden gemessen werden, wie unter Punkt 3.4.1 weiter erläutert wird.

### 2.1.3 Regeneration von Nerven

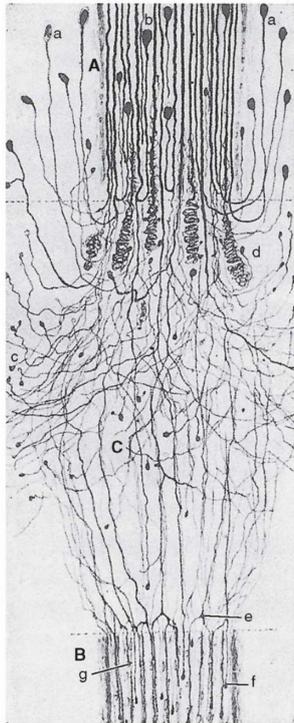
Werden Neuronen etwa durch eine Durchtrennung verletzt, ist es zunächst von Bedeutung ob nur das Axon und dessen Myelinscheide abgetrennt wird, oder ob der Zellkörper verletzt wird. Wird der Zellkörper zerstört, zerfällt die Zelle und wird mit dem Vorgang der Phagozytose abgebaut.



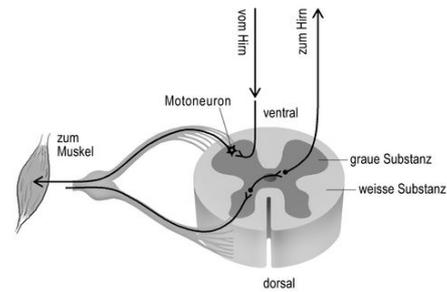
**Abbildung 2.4:** (a) Veranschaulichung der Membranspannung  $E_m$  mit Depolarisation (1 und 2) und Hyperpolarisation (3 und 4) anhand eines Tintenfisch-Riesenaxons. Grün und gelb ist auf der gleichen Zeitachse die Offenwahrscheinlichkeit der Ionenkanäle aufgeführt. (b) Zeit- und Ortsverlauf des Membranstromes  $i_m$ . Er ist in der Phase der Depolarisation der Membran positiv und erreicht seinen Umkehrpunkt während der Phase des maximalen  $Na^+$  Ionen-Einstroms und wird bei zunehmender Öffnung der  $K^+$  Kanäle wieder positiv. (c) Der Dichte der Stromschleifen entspricht  $i_m$ . Die Stromschleifen kreuzen vor und hinter dem depolarisierten Bereich wobei der Widerstand links von der Depolarisationsstelle, jener der ruhenden Membran, am höchsten ist. Dadurch wird eine neue Depolarisationsschwelle erreicht und ein neues Aktionspotential entsteht. [47]

Auch das eventuell zugehörige Axon und dessen Myelinscheide zerfallen in Fragmente. Interessant ist hierbei, dass auch die Myelinscheide zerfällt, obwohl diese nicht direkter Bestandteil des betroffenen Neurons ist. Der Vorgang des Abbaus des Axons wird als *Wallerian Degeneration* bezeichnet. Dabei schwillt das Axon distal der Läsion übermässig an und zerfällt nach 3 bis 5 Tagen komplett [22]. Auch wenn der Zellkörper nicht verletzt wird und nur das Axon durchtrennt wird kommt es am distalen Axonende zur Wallerian Degeneration. Bei peripheren Nerven besteht in diesem Fall jedoch die Möglichkeit der Regeneration des Axons. Dabei ist es wichtig, dass der Schnitt gerade und sauber ist. Zusätzlich sollte man im Falle einer Verletzung die betroffenen Stellen ausreichend kühlen um eine fortschreitende Degeneration zu vermeiden und die Schnittstellen müssen chirurgisch zusammengefügt werden. In den ersten Tagen nach der Verletzung wird der Schnittspalt mit Phagozyten und Fibroblasten gefüllt. Erst ungefähr am vierten Tag wachsen Axone und Schwansche Zellen in das im Schnittspalt gebildete Gewebe. Dabei zeigen sie viele unterschiedliche Richtungsverzweigungen (s. Abb. 2.5). Das Erreichen der motorisch oder sensorischen Enden geschieht zufällig [22] [59]. Die ursprünglichen Durchmesser der verletzten Bahnen werden aber auch nach Jahren der Heilung nicht erreicht. Die Situation bei der Regeneration von Nervengewebe gestaltet sich anders, wenn nicht periphere Nerven, sondern das ZNS verletzt wird. In dieser Arbeit ist eine Verletzung oder Durchtrennung, nicht des Gehirns, sondern des Rückenmarks wesentlich. Zellkörper und Dendriten befinden sich in der grauen Substanz des Rückenmarks, wobei die weiße Substanz hauptsächlich aus Axonen besteht. Bei der Verletzung ist natürlich die Höhenlokalisierung wichtig. Bei einer vollständigen Läsion des gesamten Querschnitts spricht man von Querschnittslähmung. Die je nach Höhe der vollständigen oder teilweisen Läsion auftretenden Symptome sind in medizinischer Fachliteratur hinreichend beschrieben [4]. Die einfachste Veranschaulichung einer Verletzung ist ein Einschnitt in das Rückenmarksgewebe. Der Schnittspalt füllt sich zunächst mit Blut und Kollagen. Astrozyten, also ernährende Glia Zellen, bilden eine verzweigte Masse. Wie bei peripheren Nerven kommt es zur *Wallerian Degeneration* und die proximalen Nervenenden bilden neue Stränge aus. Dieser Prozess stoppt jedoch nach ungefähr 2 Wochen. Verantwortlich dafür ist ein Mangel an Wachstumsfaktoren, vor allem Proteinen, die nicht in ausreichender Zahl bereitgestellt werden. Aber auch Narbenbildung und eventuelle Entzündungen der Läsion sind Gründe, warum Strukturen des ZNS nicht erfolgreich heilen. Die am besten verstandenen Proteine die eine hemmende Wirkung auf das neuronale Wachstum darstellen sind Oligodendrozyten, das sind Glia Zellen die vorwiegend im ZNS vorkommen. Durch die hemmenden Proteine kommt es zur Apoptose, einer Form des programmierten Zelltodes.

In den letzten 20 Jahren gab es vielversprechende wissenschaftliche Ansätze um die hemmenden Faktoren zu reduzieren oder das Wachstum der Axone über die geschädigte Stelle hinaus zu forcieren. Eine kompakte Übersicht der verschiedenen Strategien findet sich in [55]. Bei den Untersuchungen war immer die erfolgreiche in vivo Erprobung am Nervensystem von Labortieren, vor allem Ratten und Mäusen, ein wesentlicher Punkt. Eine vollständige Darstellung zum Stand der Forschung zur Rückenmarksregeneration ist auch an dieser Stelle nicht möglich. Den hemmenden Faktoren wie dem Zelltod, der Narbenbildung und der schwachen ursprünglichen Regenerationsrate versucht man jedoch auf verschiedenen Wegen entgegenzuwirken. Ein Ansatz ist die direkte Infusion von neurotrophen Faktoren (basische Proteine die die Verbindungen zwischen den Nervenzellen fördern) wie zum Beispiel BDNF oder NT-4/5 in das umliegende ZNS Gewebe. Der Wunsch nach langfristigen Systemen und Lösungen hat zur *gene transfer* Techno-



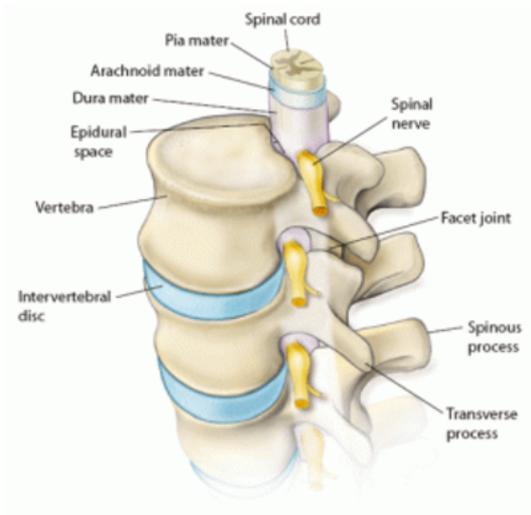
**Abbildung 2.5:** Schnitt durch die verletzte, zusammengeführte Stelle eines peripheren Nerven. (A) proximales Ende (C) Regenerationsstelle (B) distales Ende. (a,b,c) fehlgeleitete regenerierte Axone (d) federförmiges Wachstum an den Stellen wo nicht ins Gewebe eingedrungen werden konnte (e) regeneriertes Axon (g,f) in das distale Ende eingewachsene Axone [22] [59]



**Abbildung 2.6:** Das Motoneuron löst über die synaptische Verbindung vom Gehirn eine Muskelkontraktion aus. (*ventral*) sensorischer Input (*dorsal*) motorischer Output [1]

logie geführt, wobei Zellen genetisch so verändert werden, dass sie die trophinen Faktoren selbst produzieren, und anschließend ins Rückenmark eingebracht werden (*ex vivo* Gen Therapie) [55].

In dieser Arbeit soll in weiteren Kapiteln jedoch die Möglichkeit der magnetischen Stimulation und einer damit einhergehenden motorischen Erregung unterhalb der Läsion beschrieben werden. Die Regeneration des Nervengewebes auf zellulärer Ebene stellt also einen wesentlich anderen Ansatz dar. Für die hier beschriebenen Experimente mit Magnetstimulation ist es nicht wesentlich ob das Rückenmark oberhalb des Stimulationsortes verletzt ist oder nicht. Die Nervenstrukturen unterhalb einer eventuellen Verletzung des ZNS können in unserem Fall weiterhin als funktionstüchtig betrachtet werden, da das meistens auch der Fall ist. Es gibt allerdings auch Effekte wie den *spinal shock* wenn die Rückenmarkssubstanz durchtrennt wird. Bei allen in Kap. 4 beschriebenen Modellen und Experimenten wird von gesunden Probanden ausgegangen.



**Abbildung 2.7:** In den Wirbelsäulenkanal eingebettetes Rückenmark [2]



**Abbildung 2.8:** Sagitaler Schnitt. Diese MR-Aufnahme zeigt die menschliche Wirbelsäule vom Halswirbel C1 bis zum Lendenwirbel L4, T1-Sequenz, räumliche Auflösung 0.9mm [29]

## 2.2 Struktur der Wirbelsäule, Mensch

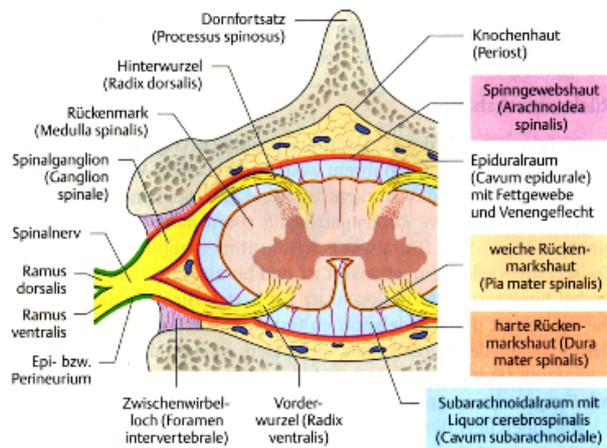
Zunächst soll die Wirbelsäulenstruktur des Menschen beschrieben werden. Die Wirbelsäule ist mit ihrer harten knöchernen Struktur die wichtigste Schutzhülle für einen Teil des zentralen Nervensystems, das Rückenmark. Sie hat auch wichtige mechanische Stütz- und Dämpfungsfunktionen. Zwischen jedem Wirbelkörper liegt eine Zwischenwirbelscheibe, die mit Ihrem gallerartigen Kern auch Druckkraft aufnehmen kann. Die Wirbelsäule beginnt beim ersten Halswirbelkörper (*Axis*) und besteht aus insgesamt 24 freien Wirbeln (*Vertebrae*), die mit den Zwischenwirbelscheiben (*Disci Intervertebrale*) beweglich verbunden sind. Den Abschluss der Wirbelsäule bildet das Kreuzbein mit weiteren kleineren Wirbeln (5 Kreuzbeinwirbel, 4-5 Steißbeinwirbeln). Man unterteilt die Wirbelsäule in Abschnitte mit 7 Halswirbel (*Vertebrae cervicales, C1-C7*), 12 Brustwirbel (*Vertebrae thoracales, Th1-Th12*) und 5 Lendenwirbel (*Vertebrae lumbales, L1-L5*). Das im Wirbelkanal verlaufende Rückenmark endet beim Menschen ungefähr auf der Höhe der Lendenwirbeln L1 und L2 (s. Abb. 2.8). In den Zwischenwirbellöchern (*Intervertebral foramen*) entspringen die Nervenwurzeln als Verbindung zum peripheren Nervensystem (s. Abb. 2.7).

### 2.2.1 Zentrales Nervensystem, Rückenmark

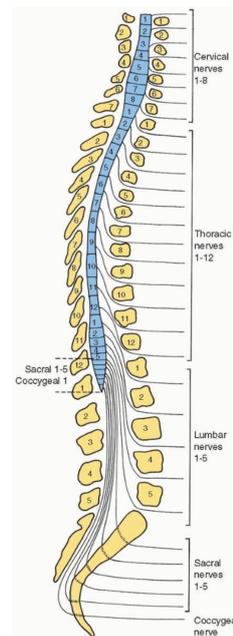
Das Rückenmark, als Teil des zentralen Nervensystems, beginnt am Hinterhauptloch (*Foramen magnum*) und endet beim Menschen in der Höhe des 1.-2. Lendenwirbels. Es ist ein fingerdicker, etwa 40-45cm langer Strang, in dem die Faserbündel vom Gehirn zu den peripheren Nerven verlaufen. Im Querschnitt betrachtet zeigen sich zwei schmetterlingsförmige Bereiche. Die graue Substanz im Zentrum und die sie von allen Seiten umgebende weiße Substanz. Die graue Substanz enthält vorwiegend Zellkörper, während die weiße Substanz aus, zum Gehirn aufsteigenden (*afferenten*) und absteigenden (*efferenten*), markhaltigen Nervenfasern besteht. Die Querschnittsformen, vor allem der grauen Substanz, unterscheiden sich im Verlauf des Rückenmarks von rostral nach caudal, die H-förmige, symmetrische Schmetterlingsstruktur bleibt jedoch erhalten. Weiters ist das Rückenmark im Bereich der unteren Halswirbel und der unteren Lendenwirbel etwas verdickt. Hier liegen besonders viele Nervenzellen. In Abbildung 2.9 ist die schmetterlingsförmige graue (innen) und weiße (ausen) Substanz ersichtlich. Zusätzlich ist das Rückenmark im Wirbelkanal von drei membranartigen Schutzhäuten (*Meningen*) umgeben. Der harten Rückenmarkshaut (*Dura mater*) aussen, der darunterliegenden Spinnwebshaut (*Arachnoida*) und der weichen Rückenmarkshaut (*Pia matter*) innen. Die weiche Rückenmarkshaut ist zusätzlich von einer gut leitenden Flüssigkeit umgeben, dem *Liquor cerebrospinalis*. Sie wirkt wie ein schützendes Flüssigkeitskissen sowohl um Gehirn als auch um Rückenmark, indem sie Erschütterungen dämpft. Aus der grauen Substanz entspringen die Wurzeln der Spinalnerven. Die Hinter- und Vorderwurzel (*Radix ventralis und dorsalis*) verlassen das Rückenmark an den oberflächlichen longitudinalen Gruben die sich über die ganze Länge durchziehen. Die Wurzeln der oberen Spinalnerven laufen fast gerade vom Rückenmark weg aus dem Zwischenwirbelloch, je weiter kaudal die Wurzeln jedoch liegen, desto länger verlaufen sie auch im Wirbelkanal. Dies beruht auf der Entwicklung des Rückenmarks. Die Wirbelsäule nimmt beim Menschen im Laufe der Entwicklung wesentlich mehr an Länge zu als das Rückenmark. In der Hinterwurzel werden sensorische Informationen (z.B. Schmerz, Temperatur, Bewegungssensorik ...) zum Rückenmark transportiert. Dafür ist eine Anschwellung kurz nach der hinteren Nervenwurzel verantwortlich, das Spinalganglion. Dort werden sensorische afferente Informationen von einer Nervenzelle über ihre Dendriten angenommen und über das Axon zum Rückenmark weitergeleitet. In der Vorderwurzel werden hingegen efferente Signale an die Peripherie geleitet. Dies geschieht über Motorneuronen in der grauen Substanz. Kurz nach dem Spinalganglion vereinigen sich die afferenten und efferenten Bahnen (können bis zu jeweils 6-8 Wurzeln aus dem Rückenmark sein) zu einem gemischten Nerv, dem Spinalnerv. Dieser teilt sich jedoch kurz darauf wieder in einen vorderen und hinteren Ast und gehört zum peripheren Nervensystem.

### 2.2.2 Periphere Nerven

Das periphere Nervensystem ist anatomisch aber nicht funktionell vom zentralen Nervensystem getrennt. Eine funktionelle Abgrenzung wäre auch nicht sinnvoll. Alle Nervenstrukturen die ausserhalb des zentralen Nervensystems liegen, bezeichnet man als peripheres Nervensystem. Wesentlich hier ist, welche Spinalnerven zu welcher Peripherie sowohl afferent als auch efferent verlaufen. So soll eine Zuordnung des Stimulationsortes am Rückenmark zu den innervierten Muskeln erfolgen. Die Motorneuronen eines oder mehrerer Rückenmarkssegmente regen bestimmte Muskelgruppen an. Die Aktivierung einer peripheren Muskelgruppe erfolgt dabei über eine Willkürmotorik, die sogenannten Pyramidenbahnen, wobei die Signale der  $\alpha$ -Motorneuronen



**Abbildung 2.9:** Querschnitt durch den Wirbelkanal mit Rückenmark und Rückenmarkshäuten [13]



**Abbildung 2.10:** Zuordnung der Wirbelkörper der Wirbelsegmente zu den Levels des Rückenmarks und den austretenden Spinalnerven [22]

in der grauen Substanz den Muskel im Endeffekt innervieren. Hierbei sind auch die aktiven Signale vom Gehirn von Bedeutung die über absteigende Bahnen und Verknüpfungen in der grauen Substanz die Muskelbewegung hervorrufen. Die Zuordnung der einzelnen Spinalnerven zu den Muskeln ist jedoch nicht gänzlich möglich. Die ausgehenden Nervengeflechte sind teilweise oftmals und weit verzweigt. In Anatomischen Lehrbüchern wie [56] sind die Nervengeflechte des Lendenwirbelgeflechts *Plexus Lumbalis* (Th12,L1-L3,teilweise L4) und Kreuzbeingeflechts *Plexus Sacralis* (teilweise L4, L5, S1-S5)[56] beschrieben und Zuordnungen der Muskelgruppen zu Spinalpaaren aufgeführt [48]. Der Nervus femoralis, der unter anderem den Oberschenkelmuskel *Musculus quadriceps femoris* motorisch versorgt, entspringt zum Beispiel dem Lendenwirbelgeflecht *Plexus Lumbalis*, aus Ästen der Spinalnerven L1-L4. Eine Zuordnung zu Muskelzuckungen im Hüft und Fussbereich, aufgenommen mit Oberflächen Elektroden, und die Verbindung zum Ort der elektrischen Stimulation am unteren Rückenmark befindet sich in [44, 36] und werden auch in Kapitel 4.3 weiter erläutert.

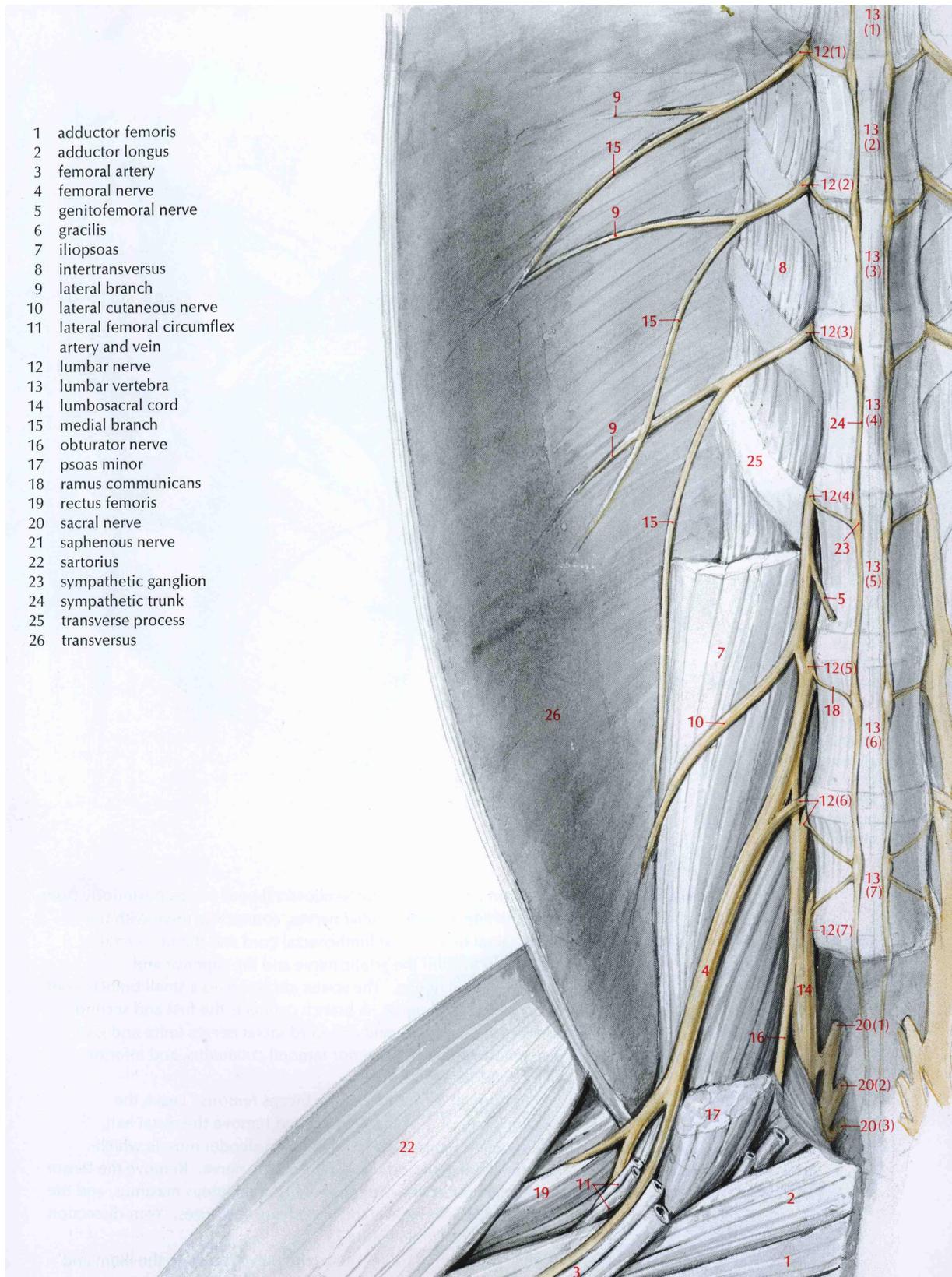
## 2.3 Struktur der Wirbelsäule, Katze

Die Wirbelsäule der Katze besteht als knöcherne Struktur aus mehr Wirbeln als beim Menschen. Sie setzt sich aus 31 Wirbelkörpern zusammen, davon sieben Halswirbeln (*cervical vertebrae*), 13 Brustwirbeln (*thoracic vertebrae*), sieben Lendenwirbeln (*lumbal vertebrae*), drei Kreuzbeinwirbeln (*sacral vertebrae*), und noch gut weiteren 20 Schwanzwirbeln (*caudal vertebrae*). Das im Wirbelkanal verlaufende Rückenmark ist auch vergleichsweise länger als beim Menschen. Es

endet bei der Katze ungefähr beim siebenten Lendenwirbel. Die Form der Lendenwirbel und des letzten Brustwirbels ist auch bedeutend für die Modellbildung in Kapitel 4, wobei nicht die einzelnen spitzen Fortsätze des Wirbelkörpers entscheidend sind, sondern mehr deren knöcherner Hauptkörper, der das Rückenmark umgibt, und die Einbettung in das umliegende Muskelgewebe. Wie auch beim Menschen entspringen aus dem Rückenmark die Nervenwurzeln (s. Abb. 2.9), die sich anschließend als peripheres Nervensystem weit verzweigen. Die im Bereich der Lendenwirbeln entspringenden Spinalnerven und deren Verzweigungen sind in Abbildung 2.11 dargestellt. Es gibt sieben Paare von Lumbalnerven. Die ersten drei Nervenpaare verzweigen sich in einen medialen und lateralen Ast, die Haut und Muskeln im Hinterleibsbereich versorgen. Der *Nervus lateral cutaneous* (Abb. 2.11, Nr.10) entspringt aus dem vierten und fünften Lendennervepaar und versorgt die Haut im Oberschenkelbereich. Der *Nervus femoralis* (Abb. 2.11, Nr.4) wird aus dem fünften und sechsten Nervenpaar gebildet. Wesentlich ist auch der *Truncus lumbosacralis* (Abb. 2.11, Nr.14) der sich später gemeinsam mit Nervenwurzeln des Sakralgeflechts zum Ischiasnerv (*Nervus ischiadicus*) verzweigt. Dieser Nerv versorgt über einen großen Zweig den *Musculus biceps* am Hinterlauf der Katze und später die Muskeln im unteren hinteren Beinbereich [20]. Eine eindeutige Zuordnung zu den einzelnen Nervenpaaren ist auch wie beim Menschen durch die weite Verzweigung nicht einwandfrei möglich, jedoch bieten sich in der veterinärmedizinischen Literatur gute Übersichten des Verlaufes von Nervenpaaren zu den Muskelgruppen [20, 54].

## 2.4 Vergleichbarkeit von Mensch und Katze

Den augenscheinlichsten Unterschied stellt die Grössendifferenz dar. Während das Rückenmark im Halsbereich des Menschen ungefähr einen Durchmesser von 13mm hat, sind es bei der Katze ungefähr 7mm [6]. Durch den Grössenunterschied der beiden Spezies kommt es zu unterschiedlichen Distanzen bei der Axonalen Regeneration (s. Kap. 2.1.3). Auch Durch den Gewichtsunterschied und die unterschiedliche Ausbildung von Muskeln kommt es zu einer anderen Struktur des Nervennetzwerks. Ein weiterer Unterschied besteht in der Länge des Rückenmarks. Beim Menschen endet es entwicklungsbedingt bereits in der Höhe des ersten bis zweiten Lendenwirbels, bei der Katze endet es erst beim siebenten Lendenwirbel. Die Bewegung der Katze baut zusätzlich auf der Beeinflussung von vier Beinen auf. Es ergeben sich unterschiedliche oder unterschiedlich große Bereiche im Rückenmark für aufsteigende und absteigende Bahnen zum Gehirn und den Bereich in dem sich die Motorneuronen befinden. Die ungefähre Position im schmetterlingsförmigen Bereich bleibt jedoch weitgehend die selbe [6]. Beim Menschen ist etwa der Kortikospinaltrakt (*Tractus corticospinalis*), die Verbindung zum Gehirn über Pyramidenbahnen, wesentlich größer. Zum Beeinflussen der Bereiche durch Magnetstimulation ist jedoch die Länge des Rückenmarks entscheidend. Bei Katzen wird etwa im Bereich des vierten Lendenwirbels stimuliert, während beim Menschen ungefähr am letzten Brustwirbelsegment stimuliert wird [18]. Auffallend ist, dass die Amplituden bei Stimulation über L3/L4/L5 nicht eindeutig steigen, sondern nur gegenüber L1/L2 deutlich grösser sind. Diese Erkenntnis wird jedoch bei der Berechnung in Kapitel 4 und der Diskussion in Kapitel 5 weiter erläutert.



**Abbildung 2.11:** Das Nervengeflecht der Katze ausgehend von den Lendenwirbelkörpern L1-L7 und den drei Kreuzbeinwirbeln S1-S3 [20]

## 3 Transkutane Magnetische Stimulation

Transkutan als Begriff für ‘durch die Haut’ beschreibt die Möglichkeit der nicht-invasiven, bis zu gewissen Intensitäten auch schmerzfreien, Nervenstimulation von Rückenmarksstrukturen durch elektromagnetische Felder. Die Stimulation erfolgt durch eine auf der Hautoberfläche aufgelegte Spule. Die Membranspannung der Nervenbahnen wird dabei durch eine induzierte elektrische Feldstärke überschwellig und löst ein Aktionspotenzial aus. Einen großen Nachteil der Magnetstimulation zu der herkömmlichen Stimulation mit Elektroden stellt die schlechtere Lokalisierbarkeit der Stimulationsorte dar, worauf in Kapitel 4 und 5 eingegangen wird. Die transkranielle (‘durch den Schädel’) Magnetstimulation hingegen ist aus der Routinediagnostik für Leitungs- und Erregungsstörungen in der Neurologie heute nicht mehr wegzudenken. Die technischen Apparaturen zur transkutanen Stimulation des ZNS im Bereich der Wirbelsäule sind die selben. Auch das zugrundeliegende Stimulationsprinzip durch ein magnetisches Wechselfeld ist nicht verschieden. Dennoch ist die Anwendung der Stimulation im Schädelbereich bereits etabliert, Anwendungen zur Stimulation des Rückenmarks dagegen in der Praxis nicht. Es wird auch davon ausgegangen, dass nicht die nervösen Strukturen innerhalb des Rückenmarks erregt werden, sondern es zu einer Reizung der Wurzeln im Bereich des *Foramen intervertebrale* kommt [57]. Die Erregbarkeit und dadurch ausgelöste Schrittbewegungen durch spinal electromagnetic stimulation, kurz SEMS, wurde bereits gezeigt [18]. Die genaue Lokalisation des Stimulationsortes ist jedoch bis dato unklar. In den folgenden Abschnitten wird die Magnetische Stimulation des Nervensystems, vor allem das physikalische und weniger das physiologische Prinzip erläutert. Dies gilt sowohl für die transkranielle Magnetstimulation als auch für die transkutane.

### 3.1 Errungenschaften

Erste Versuche der elektrischen Erregbarkeit des menschlichen Gehirns wurden bereits im vorigen Jahrhundert durchgeführt. Von Gustav Fritsch und Eduard Hitzing wurde die elektrische Erregbarkeit des Gehirns an Hunden nachgewiesen[14]. Die von Fritsch und Hitzing aufgestellten Thesen der Reizung durch Elektroden konnten tierexperimentell mehrfach belegt werden. Kurz darauf konnten auch von englischen und amerikanischen Neurochirurgen motorische Reizversuche am freigelegten menschlichen Kortex durchgeführt und die tierexperimentellen Resultate bestätigt werden. Im Bereich der Reizung durch Magnetfelder war es jedoch d’Arsonval (1896) der durch die Einwirkung eines mit 42 Hz oszillierenden Magnetfeldes am Kopf Schwindelsensation bei gewissen Probanden auslöste und spontane Lichtwahrnehmungen durch die Reizung der Retina beobachtete[10]. Wahrscheinlich induzierte er auch bereits Muskelkontraktionen. A. Kolin et al.(1959)[23] konnte einige Jahrzehnte mittels alternierender Magnetfelder, den Nerv eines Frosches reizen. Wenig später gelang Bickford und Fremming [46] die magnetische Stimulation eines menschlichen peripheren Nerven mit einem gepulstem Magnetfeld und dadurch ausgelöste Muskelzuckungen. Es waren auch die ersten die einen funktionierenden Magnetstimulator herstellten. Durch den 40 ms andauernden Puls, und mehreren ms andauernden Nachschwingungen

gelang es wegen der im Messkreis auftretenden Artefakte aber nicht, ein Muskelsummenpotenzial abzuleiten. Im Rahmen einer Phd-Arbeit entwickelte M. Polson (1982)[39], an der Universität Sheffield unter der Leitung von Antony Barker, einen Magnetstimulator, welcher einen Puls ohne starke Nachschwingungen produzierte. Nun war es möglich den Reizerfolg in den Muskeln durch Oberflächenelektroden als Muskensummenpotenzial abzuleiten. Ein mögliches Anwendungsgebiet der nichtinvasiven Stimulationstechnik wurde durch die Arbeiten von Patrick Merton [33], Professor für Humanphysiologie an der Universität Cambridge, zur direkten elektrischen Kortextstimulation erkannt. Merton lies den Stimulator aus Sheffield zuerst an seinem eigenen Kopf ausprobieren. Es ließen sich auch bei weiteren Probanden schmerzfreie und gut sichtbare Muskelzuckungen im Bereich der Arme und Beine durch die Kortextstimulation hervorrufen.

Die Gruppe um Antony Barker konnte also als erstes 1985 mit ihren insgesamt 5 Prototypen erfolgreiche magnetische Stimulationen durchführen und diese für klinische Anwendungen in englischen Spitälern zur Verfügung stellen. Die TMS zeigte sich als eine Stimulationstechnik, um motorische Leitungszeiten schmerzfrei und nichtinvasiv festzustellen. “Die Geräte benutzten einen 54  $\mu$ F-Mylarfilm-Kondensator, der bei maximaler Leistung auf 4000 Volt aufgeladen wurde, um dann durch die Reizspule entladen zu werden. Die Reizspule besaß 26 konzentrische Windungen eines flach aneinander gelegten 4mm breiten Kupferbandes und hatte einen mittleren Durchmesser von 9 cm. Der Magnetspule dauerte ca 2,2 ms mit einer Anstiegszeit von 0,16 ms bis zum Maximum und einer Zeitkonstante des Abfalls von 0,5 ms.” [57]. Noch im Jahr 1985 wurden diese Geräte von der Fa. Novamatrix zur Marktreife entwickelt. Später wechselte die Lizenz zur Firma Magstim, unter deren Namen auch heute noch moderne Magnetstimulatoren hergestellt werden. Die Pulse sind jedoch ungefähr von einigen hundert  $\mu$ s Länge, und die Anstiegszeiten wesentlich kürzer (siehe Kapitel 3.3). Bedeutend bei modernen Geräten ist auch die Möglichkeit der rTMS, der repetitiven TMS. Somit ist es auch möglich Pulse mit einer bestimmten Rate zu wiederholen. Einzelne variierende Pulsgruppen oder ganze Salven sind möglich. Durch die hohen Wiederholungsraten überhitzen die Spulen jedoch schnell und müssen gekühlt werden (siehe Kapitel 3.2).

In der heutigen klinischen Diagnostik werden durch die Stimulation ausgelöste Muskelzuckungen, und das daraus abgeleitete Muskensummenpotenzial MEP herangezogen, um auf neurologische Erkrankungen zu schliessen. Die dafür erforderlichen Reizschwellen und entstehenden Latenzen (siehe Kapitel 3.4) sind auch bedeutend für Erkrankungen der Markscheide, oder auch Epilepsien. In der neurologischen Forschung werden durch Einzelimpulse auch gezielt Hirnareale angeregt um gewisse Systeme des Kortex zu beeinflussen. Als bedeutendster Vorteil hat sich die schmerzlose und fast nebenwirkungsfreie Anwendbarkeit der Magnetstimulation gezeigt. Bei manchen Patienten zeigen sich nur vorübergehend auftretende Kopfschmerzen. Eine gefürchtete Nebenwirkung ist das Auslösen eines epileptischen Anfalls, die jedoch sehr selten auftritt.

## 3.2 Elektromagnetische Grundlagen

“Generell, basiert die Form des in das Gewebe induzierten elektrischen Feldes auf

- der Form und Stromstärke der Induktionsspule
- der Orientierung und Entfernung der Spule vom Gewebe

- und den elektrischen Leitfähigkeiten des Gewebes.”

(übersetzt aus [53]). Bei elektrischer Stimulation geschieht die Nervenreizung durch die Erreichung einer Depolarisationsschwelle an der Nervenmembran und damit die Fortleitung eines Aktionspotenzials (s. Kap. 2.1.2). Der Betrag und die Orientierung des Vektors der elektrischen Feldstärke  $\vec{E}$  im Gewebe sind hierfür maßgeblich. Bei der magnetischen Stimulation wird, nach dem Faraday’schen Induktionsgesetz, durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld mit der magnetischen Flussdichte  $\vec{B}(t)$  eine elektrische Feldstärke  $\vec{E}(t)$  induziert.

### 3.2.1 Grundgleichungen

Jeder stromdurchflossene Leiter umgibt sich mit einer magnetischen Feldstärke  $\vec{H}$  die über die Verknüpfungsbeziehung

$$\vec{B} = \mu_0 \mu_r \vec{H} \quad (3.1)$$

die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$  in der abgeleiteten SI-Einheit  $1 \text{ Tesla} = 1 \frac{\text{Vs}}{\text{m}^2}$  ergibt. Dabei ist  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \frac{\text{Vs}}{\text{Am}}$  die magnetische Feldkonstante in materienfreien Bereichen und  $\mu_r$  die Permeabilitätszahl des Mediums. Bei einer Anordnung linienförmiger Leiter im leeren Raum entlang einer geschlossenen Kurve  $\mathcal{C}$  erhält man durch das Biot-Savartsche Gesetz die magnetische Flussdichte am Punkt  $\mathcal{P}$

$$\vec{B}(\mathcal{P}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{\mathcal{C}} \frac{I(2) \vec{e}_I ds}{r_{\mathcal{P}2}^2} \times \vec{e}_{\mathcal{P}2} \quad (3.2)$$

durch einen stromdurchflossenen Linienleiter am Punkt  $2$  [40]. Die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$ , die durch flache, spiralförmig gewickelte Spulen zustandekommt, wie sie zur magnetischen Stimulation verwendet werden, kann somit über Gleichung 3.2 beschrieben werden. Die Beziehung der magnetischen Flussdichte  $\vec{B}$  zur elektrischen Feldstärke  $\vec{E}$  ergibt sich global über das Induktionsgesetz mit dem magnetischen Fluss  $\Phi$  und der elektrischen Spannung  $U$

$$U(\partial\mathcal{A}) = -\dot{\Phi}(\mathcal{A}) \quad (3.3)$$

durch eine Fläche  $\mathcal{A}$  mit dem Rand  $\partial\mathcal{A}$ . Dabei gilt mit dem Richtungsvektoren  $\vec{s}$  entlang des Randes und  $\vec{n}$  normal zur Fläche für

$$U(\partial\mathcal{A}) = \int_{\partial\mathcal{A}} \vec{s} \cdot \vec{E} ds \quad \text{und} \quad \Phi(\mathcal{A}) = \int_{\mathcal{A}} \vec{n} \cdot \vec{B} dA \quad (3.4)$$

gilt [41]. Die zeitliche Änderungsrate des magnetischen Flusses  $\Phi$  durch eine Fläche führt zu einer induzierten elektrischen Feldstärke  $\vec{E}$ . Lokal wird das Induktionsgesetz mit der Maxwell Gleichung

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\partial_t \vec{B} \quad (3.5)$$

beschrieben. Mit der Einführung eines magnetischen Vektorpotentials  $\vec{A}$  für das

$$\vec{B} = \vec{\nabla} \times \vec{A} \quad \text{und} \quad \Phi(\mathcal{A}) = \int_{\partial\mathcal{A}} \vec{A} \cdot ds \quad (3.6)$$

gilt, können elektromagnetische Gleichungen oftmals vereinfacht werden. Bei der Einführung des magnetischen Vektorpotentials ist jedoch immer zu beachten das eine Transformation (Eichtransformation)  $\vec{A}_1 = \vec{A}_0 + \nabla \vec{A}$  immer möglich ist [41]. Deshalb ist, z.Bsp. die Maxwell-Eichung oder Coloumb Eichung

$$\nabla \vec{A} = 0 \quad (3.7)$$

notwendig, die im Verlauf dieser Arbeit auch durchgehend angewendet wird (s. Kap. 4.2). Der konsistente Satz an Maxwell Gleichungen für den nicht stationären Fall lautet [21]

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = 0 \quad (3.8)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (3.9)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad (3.10)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = 0 \quad (3.11)$$

mit der Stromdichte  $\vec{J}$  und der elektrischen Flussdichte  $\vec{D}$ . Aus den Gleichungen 3.8 und 3.9 mit der Einführung von 3.6 und der Vektoridentität  $\vec{\nabla} \times (\vec{\nabla} f) = 0$  ergibt sich die elektrische Feldstärke zu [21]

$$\vec{E} = -\vec{\nabla} \phi - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} \quad (3.12)$$

mit dem elektrischen Skalarpoenzial  $\phi$ . Aus dem lokalen Ohmschen Gesetz  $\vec{J} = \sigma \vec{E}$  erhalten wir für die Stromdichte

$$\vec{J} = \sigma \left( -\vec{\nabla} \phi - \frac{\partial \vec{A}}{\partial t} \right) \quad (3.13)$$

die bei einem Leitwert  $\sigma$  des Gewebes und einem zur Stimulation eingebrachten magnetischen Vektorpotenzial  $\vec{A}$  induziert wird. Die aufgeführten Gleichungen werden zur Lösung des Feldproblems mit Hilfe der Finite Elemente Methode (s. Kap. 4.2) herangezogen, um so die simulierten Feldgrößen im Gewebe, verursacht durch eine Stimulationsspule, veranschaulichen zu können.

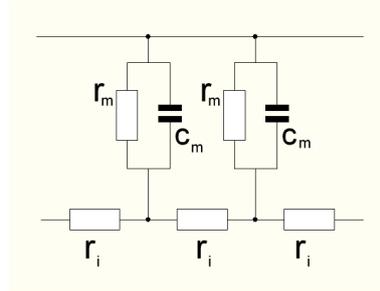
### 3.2.2 Stimulation durch Feldgrößen

Das entstehende Feldbild der elektrischen Feldstärke und der daraus resultierenden Stromdichte ist entscheidend um eine Aussage über den Ort der Nervenstimulation treffen zu können. Prinzipiell dringt das durch die Spule erzeugte Magnetfeld ungehindert durch menschliches Gewebe. Um eine Aussage zu treffen, bei welcher der simulierten Feldgrößen das Axon/Neuron stimuliert wird, gibt es Ansätze in der wissenschaftlichen Literatur, wie zum Beispiel die Integration der Membrandynamik des Axons in die Hodgkin-Huxley Gleichung [53][50][3], was aber zu komplizierten und nichtlinearen mathematischen Modellen führt. Prinzipiell geht man von einer Kabelgleichung aus, die das Axon als Ersatzschaltung beschreibt. Darin beschreibt ein paralleler Widerstand zu einer Kapazität die Axon-Membran, und zwischen diesen Knoten ein Widerstand die intrazellulären Eigenschaften (s. Abb. 3.1). Die modifizierte Gleichung für zusätzliche externe elektrische Feldstärken lautet [50]

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial V}{\partial t} - V = \lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x} \quad (3.14)$$

worin die Längenkonstante  $\lambda$  und die Zeitkonstante  $\tau$  mit dem Membranwiderstand  $r_m$ , der Membrankapazität  $c_m$  und dem Intrazellulärwiderstand  $r_i$  [50]

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \quad \text{und} \quad \tau = c_m r_m \quad (3.15)$$



**Abbildung 3.1:** Ersatzschaltung des Axons zur Herleitung der Kabelgleichung (adaptiert aus [50])

sind. Der letzte Term in 3.14 ist für die Stimulation durch das externe Feld wesentlich. Siehe dazu auch Arbeiten von Rattay [45][42], der diesen Term als Aktivierungsfunktion

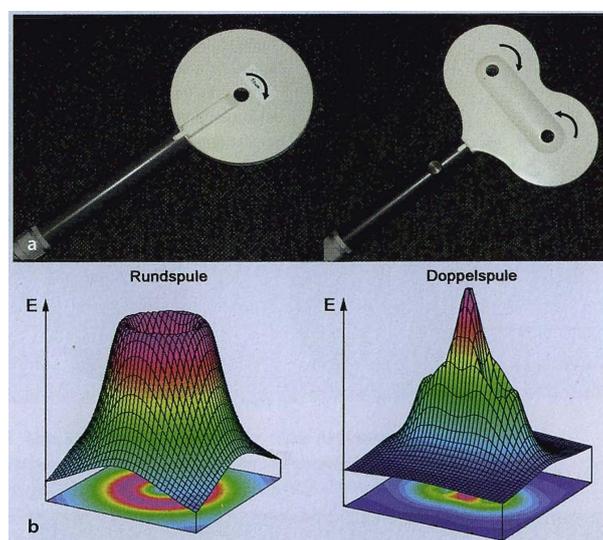
$$f = \lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x} \quad (3.16)$$

beschreibt. Hierbei ist  $E_x(x, t)$  die elektrische Feldstärke in Richtung des Axons (x-Richtung). Es bestimmt also die Änderung der Feldstärke entlang des Axons die Erregung. Bedeutend dabei ist also immer die Lage des Axons zum Feldstärkevektor. [57][50]. In dieser Arbeit geht es allerdings nicht um die selektive Erregung gewisser Nervenstränge oder Teile des Neurons (Axon, Soma, Synapsen...)[43] sondern um die allgemeine Erregbarkeit einer Nervenzelle bei gewissen Stromdichten bzw. Feldstärken im umliegenden Gewebe. Selektive Orientierungen einzelner Nervenstränge können auch nicht in das Modell Kapitel 4 eingebunden werden. Was aber sehr wohl gezeigt werden kann ist die elektrische Feldstärke  $\vec{E}$ , und mit der Leitfähigkeit  $\sigma$ , die Stromdichte  $\vec{J}$  in der Gewebestruktur. Die Änderung der Feldstärke entlang der Nervenfasern führt erst zur eigentlichen Stimulation. Homogene Stromdichteverteilungen kann man somit als Stimulationsort ausschliessen. Es sei denn das Axon hat einen gebogenen Verlauf. Dann weist es auch bei homogenen Feldern eine Änderung der Feldstärke entlang des Verlaufs des Axons auf. Eine lokal hoch fokussierte Stromdichte kann allerdings als Stimulationsort in Frage kommen, da unabhängig der Lage des Axons durch diesen Bereich, die Feldstärkeänderung durch die neben dem Fokus liegenden Intensitäten hoch ist. Bei der Frage der Intensität, die erforderlich ist um ein Aktionspotenzial auszulösen, sind unter anderem die Konstanten aus Glg. 3.15 wichtig. Entsprechend sind grosse myelinisierte Axone am schwersten erregbar. Die gebogenen Axone im Gehirn, wie sie auch im Rückenmark vorkommen, haben also, wie oben erwähnt, einen Einfluss auf die Interpretation des Feldbildes. So kann man den Ort der maximalen (auch homogenen) Feldstärke auch als den Ort maximaler Reizung ansehen [57]. In Kapitel 4.2.2 werden diese Feldstärkeverteilungen in der weißen und grauen Substanz des Rückenmarks gezeigt.

### 3.3 Magnetstimulatoren

Die momentan in der neuropsychologischen Klinik und Forschung angewendeten Magnetstimulatoren besitzen zwei verschiedene Betriebsmodi, den Single-Puls Betrieb und den Betrieb mit repetitivem Pulsen (rTMS) mit Wiederholungsraten von 1-60 Hz. Weiters können meist auch

*Pulse-Trains* ausgeführt werden, das heißt, mehrere Pulse mit einstellbaren Zeitabständen hintereinander. Die einzelnen Stromimpulse, und damit einhergehend die erzeugten Magnetfeldpulse der Spule, sind meist  $50\mu s$  bis  $300\mu s$  lang. Ein Problem in der technischen Ausführung besteht darin, dass hohe Feldenergien in kurzer Zeit auf- und wieder abgebaut werden müssen. Dazu müssen hohe elektrische Leistungen geliefert werden. Es seien an dieser Stelle drei bekannte kommerzielle Hersteller aufgeführt: Magstim Company, Ltd. (Whitland, UK), welche bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt wurde, Cadwell Laboratories (Kennewick, USA) und die Firma Neurosoft (Ivanovo, Russland), von der ein Gerät für die hier beschriebenen Stimulationsexperimente herangezogen wurde. An die Stimulatoren können unterschiedliche Spulen angeschlossen werden. Am meisten verbreitet sind einfache Rundspulen in verschiedenen Durchmessern und Doppelacht (*Butterfly*) Spulen. Mit letzteren erzielt man eine höhere Lokalisierung des E-Feldes (siehe Abb. 3.2), und zwar genau unterhalb jener Stelle wo sich die beiden gegeneinander gewickelten Spulenringe treffen. Alle modernen Spulen sind auch mit einem Wärmesensor ausgestattet, die



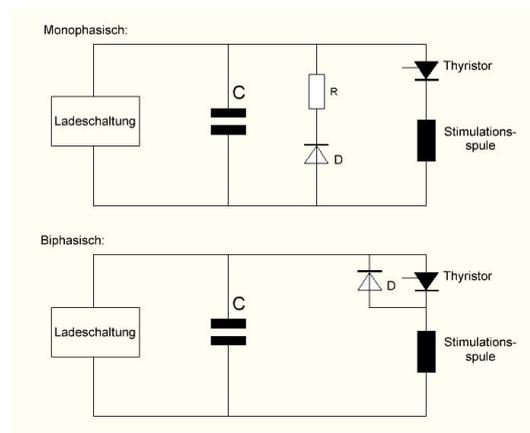
**Abbildung 3.2:** a) Rundspule und Doppelspule mit Kennzeichnung der Stromrichtung b) Unter den Spulen ist die jeweilige Verteilung der induzierten elektrischen Feldstärke  $\vec{E}$  in einer Ebene unterhalb der Spule dargestellt; die Höhe der 3-D-Kurven entspricht dem Betrag des Feldes [57]

eine Überhitzung (vor allem im repetitiven Betrieb) aufgrund der hohen Verlustleistung verhindern. Zudem bietet Cadwell Spulen mit zusätzlicher Wasserkühlung an, während Magstim hauptsächlich auf Luftkühlung setzt.

Es werden von den Stimulatoren Stromspitzen zwischen 2-8kA bei einer typischen Spannung von 2-3kV erreicht. Die Pulsform wird grundsätzlich bei allen Geräten über einen RLC-Schwingkreis erzeugt. In diesem wird von einem aufgeladenem Kondensator C die Energie an die Stimulationsspule mit dem Widerstand R und der Induktivität L abgegeben. Dabei baut sich im ungedämpften Fall, also ohne den Widerstand R, eine Sinusschwingung mit der Kreisfrequenz  $\omega = 1/\sqrt{LC}$  auf, mit der, die Energie zwischen Spule und Kondensator umgelagert wird. Tatsächlich sind die Werte der Widerstände für die Stimulationsspulen sehr klein und zunächst vernachlässigbar. Nach der Ausführung dieses Leitungskreises unterscheidet man zwischen

- monophasischen (Pulsverlauf Abb.3.4, Schaltung Abb.3.3 oben)
- und biphasischen (Pulsverlauf Abb.3.5, Schaltung Abb.3.3 unten))

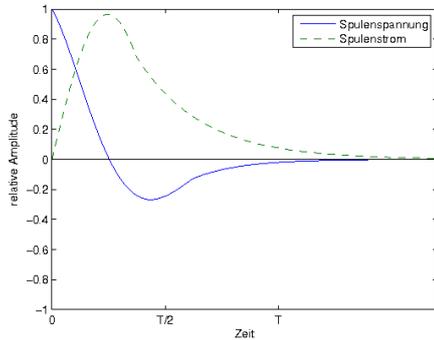
Pulsformen. Charakteristisch für den Aufbau des Schwingkreises ist, dass die Spannung  $U$  dem Strom  $I$  durch die Spule jeweils um eine Viertelwelle (bzw.  $90^\circ$ ) vorseilt. Ein monophasischer Strompuls besteht aus einer positiven, nicht vollständig sinusförmigen, Halbwelle durch die Spule. Dies wird erreicht durch einen Thyristor, der nach dem Einschalten, und somit dem Beginn der Schwingung, in die negative Stromrichtung sperrt. Der Puls klingt über eine umgekehrt gepolte Diode und einem Widerstand  $R$  parallel zum Kondensator ab. Die bei diesem Verlauf des Spulenstromes (Abb. 3.4) in das Gewebe induzierte Spannung (s.Gl. 3.3) weist einen Verlauf wie die Spulenspannung in Abb. 3.4 auf. Die Amplitude ist also in eine Richtung, zum Beginn des monophasischen Pulses, deutlich stärker. Somit sind Aussagen zu der Richtung der in das Gewebe induzierten Ströme besser möglich. Beim biphasischen Puls kommt es zu einer vollen Sinusschwingung, und somit zu positiven und negativen Amplituden im Gewebe gleichermaßen. Verwendet man statt der Diode  $D$  parallel zum Thyristor einen zweiten Thyristor, kann die Schwingung auch bereits nach einer Halbwelle beendet werden. Der Nachteil von monophasischen Geräten liegt in der Dämpfung des Schwingkreises durch den zusätzlichen Bypass Widerstand, und damit dem Energieverlust und der Wärmeentwicklung. Der Vorteil in der ausgeprägteren Polarität des Pulses. Die meisten Magstim Geräte weisen eine monophasische Pulsform auf, wobei Neurosoft biphasische Pulse verwendet. Die Intensität und damit die Amplituden werden bei kommerziellen Geräten immer zwischen 0 – 100% eingestellt, relativ zum Maximum der Ladespannung des jeweiligen Gerätes. Die Einstellung von 25% bedeutet dabei eine Viertelung der Ladespannung, damit auch des Stromes durch die Spule und des induzierten elektrischen Feldes.



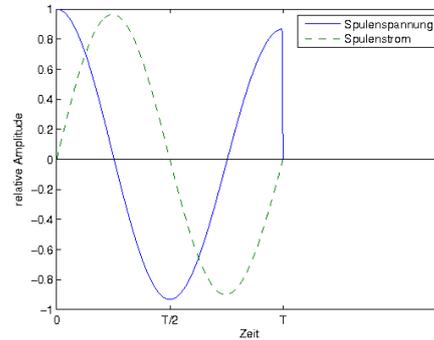
**Abbildung 3.3:** Schaltkreis eines typischen monophasischen und biphasischen Stimulationsgerätes [57]

### 3.3.1 RLC-Schwingkreis

Der in den Stimulationsgeräten verwendete Parallelschwingkreis zur Erzeugung der Sinusströme setzt sich aus einem Kondensator der Kapazität  $C$ , parallel zu einer realen Spule, also mit der Induktivität  $L$  der Stimulationsspule und dem Widerstand  $R_s$  davon in Serie, zusammen.

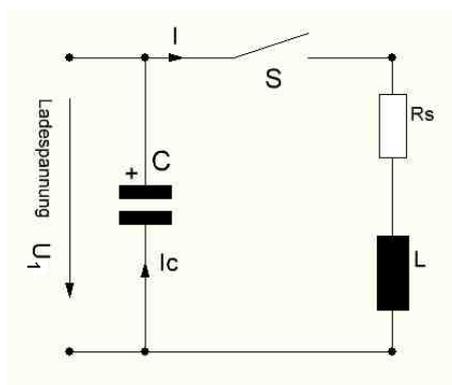


**Abbildung 3.4:** monophasischer Pulsverlauf



**Abbildung 3.5:** biphasischer Pulsverlauf

Den reellen Widerstand des Kondensators kann man oft, da sehr gering, vernachlässigen. Durch hohe Widerstände würde das Schwingverhalten an sich nicht zustandekommen, bzw. sofort abklingen. Der Energieaustausch zwischen den Bauelementen, und damit der sinusförmige Strom- bzw. Spannungsverlauf zur Magnetstimulation, bedarf einer näheren Betrachtung. Die Parallelschaltung von Kondensator und realer Spule wird auch als gedämpfter elektromagnetischer Schwingkreis bezeichnet. Die Schaltung ist in Abbildung 3.6 dargestellt und beginnt mit Umlegen des Schalters S zum Zeitpunkt  $t=0$ , durch die Entladung des Kondensators, zu schwingen. Dabei baut sich durch den aus dem Kondensator abfließenden Strom in der Spule ein Magnetfeld auf, das bei vollständiger Entladung des Kondensators seinen Maximalwert erreicht. Nun ist die gesamte Energie in der Spule gespeichert, bis auf den Anteil der Wärmeenergie die im Widerstand verloren ging. Der entladene Kondensator kann keinen Strom mehr liefern, jedoch treibt die Spule ihren Strom nach dem Lenz'schen Gesetz weiter und das Magnetfeld in der Spule baut sich nur langsam ab. Durch den zeitlich veränderlichen Spulenstrom lädt sich der Kondensator erneut auf und das System oszilliert weiter. Eine wichtige Größe für Schwingkreise ist die Kennkreisfrequenz  $\omega_0$  für den dämpfungsfreien Fall.



**Abbildung 3.6:** RLC Schwingkreis

$$\omega_0 = 1/\sqrt{LC} \quad (3.17)$$

Ist der Kondensator mit der Kapazität  $C$  zum Zeitpunkt  $t=0$  vollständig mit der Ladung  $Q$  aufgrund der vor dem Schließen angelegten Ladespannung  $U_0$  geladen ist

$$U_c(t) = \frac{Q(t)}{C} \quad I_c(t) = -\frac{dQ(t)}{dt} = -C \frac{dU_c(t)}{dt} \quad (3.18)$$

Nach der Maschenregel gilt für die Spannungen der Bauteile nach umlegen des Schalters zum Zeitpunkt  $t=0$

$$U_c + U_L + U_R = 0 \quad (3.19)$$

Der Strom  $I(t)$  durch die Bauelemente ist dabei  $I(t) = I_C(t)$ . Einsetzen der Strom und Spannungsbeziehungen mit 3.18 und 3.19 ergibt die homogene lineare Differentialgleichung zweiter Ordnung

$$\frac{d^2 U_c}{dt^2} - \frac{R_s}{L} \cdot \frac{dU_c}{dt} + \frac{1}{LC} \cdot U_c = 0 \quad (3.20)$$

eines harmonischen, gedämpften Oszillators. Man erhält mit dem Ansatz  $U_c(t) = e^{\lambda t}$  und den Anfangsbedingungen  $U_c(0) = U_0$  und  $\frac{dU_c}{dt}|_{t=0} = 0$  als spezielle Lösung der Differentialgleichung

$$U_c(t) = U_1 e^{-\delta t} (\cos(\omega t) + \frac{\delta}{\omega} \sin(\omega t)) \quad (3.21)$$

mit der Abklingkonstante  $\delta$  und der Eigenfrequenz  $\omega$  des oszillierenden Systems

$$\delta = \frac{R_s}{2L} \quad \omega = \sqrt{\omega_0^2 - \delta^2} = \sqrt{\frac{1}{LC} - \frac{R_s^2}{4L^2}} \quad (3.22)$$

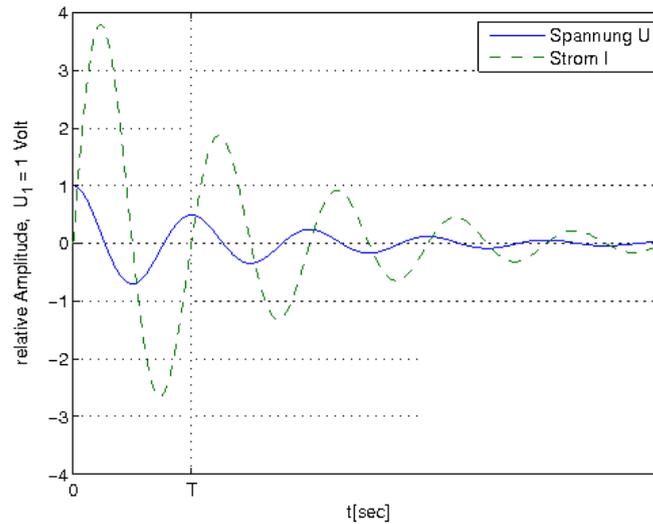
was bei einem vergleichsweise geringem Widerstand wegen  $\delta \ll \omega_0$  zu  $\omega \approx \omega_0$  führt. Differenziert man nun Gl. 3.18 rechts erhält man mit der Vereinfachung  $\delta \ll \omega$  für den Spulenstrom

$$I(t) = \frac{U_1}{L\omega} e^{-\delta t} \sin(\omega t) \quad (3.23)$$

In Abbildung 3.7 ist der Zeitverlauf von Kondensatorspannung und Spulenstrom im Schwingkreis und dessen exponentielle Dämpfung aufgrund des Widerstandes dargestellt.

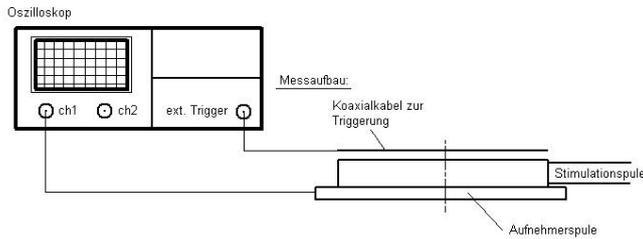
### 3.3.2 Charakterisierung des bestehenden Stimulators

Der im Pavlov Institut verwendete Magnetstimulator ist ein Gerät der Firma Neurosoft, Typ Neuro-MS. Es handelt sich um einen biphasischen Stimulator dessen Puls über eine volle Sinusschwingung reicht. Er kann im Single-Puls Betrieb, mit repetitiven Pulsen bis zu 30Hz und mit *Puls trains*, mit konkreten Zeitabständen der Pulse bis zu 3s betrieben werden. Mit einem Bedienpanel konnten alle Zeitabstände und auch die Pulsintensität eingestellt werden. Die Einstellung der Intensität erfolgte auch hier in Prozent, bei linearer Ladespannung. Zur Vermeidung von Überhitzung ist ein Wärmesensor in der Spule integriert. Bei Erreichen einer bestimmten Temperatur sind keine Pulse mehr möglich, und es muss bis zur Abkühlung gewartet werden. Vor allem im rTMS Betrieb, ab 5Hz, ist eine Überhitzung häufig. Nach Herstellerangaben arbeitet der Schaltkreis des Stimulators mit einer Ladespannung von ungefähr 1500 Volt. Die Kapazität  $C$  ist dabei  $200\mu F$ . Der Außendurchmesser der verwendeten Spule betrug 95mm bei einem Innendurchmesser von 20mm und einer Dicke von 12mm wobei es sich hier um die Abmessungen

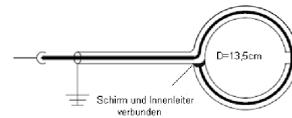


**Abbildung 3.7:** Zeitverlauf von Spannung und Strom (Gl. 3.21 und Gl. 3.23) im verlustbehafteten Schwingkreis. Die relative Stromamplitude überragt die Spannungsamplitude, da meist  $L\omega < 1$  in Gleichung 3.23. Die Periodendauer  $T$  der Schwingung ist  $T = \frac{2\pi}{\omega}$ .

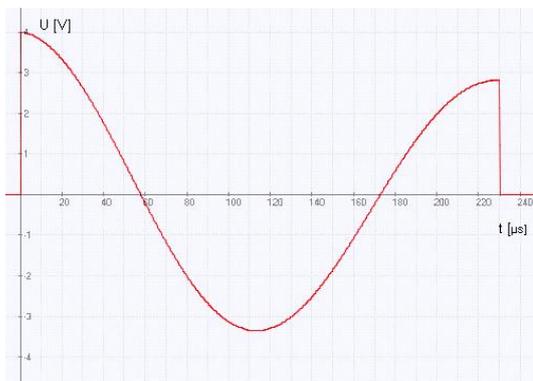
der gesamten Spule inklusive Kunststoffverbau handelt. Die spiralförmigen Kupferwindungen (Windungszahl  $n=6$ ) der Spule sind ungefähr 5mm im Durchmesser innerhalb dieses Gehäuses angeordnet, was auf eine enganliegende Windungsausführung schliessen lässt. Somit sind lediglich 1mm am äusseren und inneren Rand der Spule als Kunststoff verbleibend. Als Induktivität wurde für diesen Spulentyp vom Hersteller  $10\mu H$  angeführt, was sich in weiteren Berechnungen zur Induktivität der Applikationsspule auch bestätigte. Zur Charakterisierung des durch den Stimulator abgegebenen Pulses wurde ein Messaufbau nach Abb. 3.8 durchgeführt. Die in die Aufnehmerspule aufgrund des erzeugten wechselnden Magnetfeldes, induzierte Spannung war die zu untersuchende Größe. Als Aufnehmerspule wurde ein Koaxialkabel, mit einem Leitungswellenwiderstand von  $50\Omega$  nach der Skizze in Abb. 3.9 hergestellt. Um die induzierte Spannung zu messen, wurde der Innenleiter des Koaxialkables am Ende der Wicklung mit der Schirmung leitend verbunden. Damit war eine Messung der Spannung zwischen der geerdeten Schirmung und eine Berechnung des induzierten Feldes durch die Schleife des Innenleiters möglich. Die Triggerung auf den Zeitpunkt des manuell ausgelösten Pulses wurde durch ein zu einer Schleife gebogenes Koaxialkabel, verbunden mit dem externen Triggereingang des Oszilloskops, ausgeführt. Die Zeitbasis des Oszilloskopes betrug  $50\mu s/div$ . Die Induktionsspule wurde plan auf die Aufnehmerspule gelegt und die Schleife zur Triggerung über die Induktionsspule. Bei einer eingestellten Intensität von 10% am Neurosoft Stimulationsgerät und einer Skalierung von  $1Volt/div$  am Kanal 1 des Oszilloskops wurde der Kurvenverlauf in Abb.3.10 gemessen. Die Amplituden der gemessenen Spannung blieben jedoch nicht konstant und variierten von Messung zu Messung bei gleichem Aufbau zwischen ungefähr 3 und 5 Volt, was eine durchschnittliche Spannungsamplitude von  $U_0=4$  Volt ergibt. Die Schwankung der Amplitude wurde vom Hersteller dadurch erklärt, das bei niedrigen Intensitäten die Ladespannung schwankt. Bei Erhöhung des Intensitätsbereichs wird die Amplitude zunehmend konstanter.



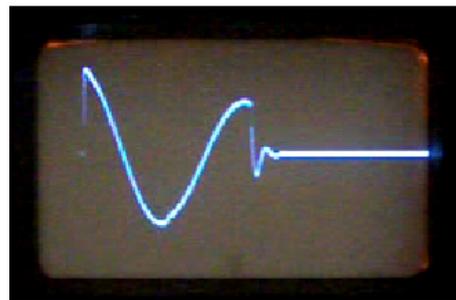
**Abbildung 3.8:** prinzipieller Messaufbau und Anschluss an den analogen Oszillograph. Die Stimulationspule mit  $d_a = 95\text{mm}$  und  $d_i = 20\text{mm}$  wurde im Single Puls Betrieb bei 10% Intensität am Magnetstimulator betätigt. Die Aufnehmerspule direkt darunter plaziert.



**Abbildung 3.9:** Aufnehmerspule aus einem  $50\Omega$  Koaxialkabel hergestellt. Der Innenleiter wurde am Ende der Windung mit der Schirmung des Kabels verlötet.



**Abbildung 3.10:** rekonstruiertes Signal des Messergebnisses. Hochfrequente Oszillationen am Ende des Pulses wurden dabei vernachlässigt. Die Pulsdauer einer vollen Schwingung beträgt  $t_1 = 230\mu\text{s}$



**Abbildung 3.11:** Darstellung der Messung am Schirm des analogen Oszilloskops,  $1\text{Volt/div}$ ,  $50\mu\text{s/div}$

Die Pulsform der gemessenen Spannung  $U_m$  lässt sich mit

$$U_m(t) = U_0 e^{-\beta t} \cos(\omega t) \quad \text{mit} \quad f = \frac{\omega}{2\pi} = \frac{1}{t_1} = 4348\text{Hz} \quad (3.24)$$

beschreiben. Die Abnahme der Spannungsamplitude nach einer vollen Schwingung beträgt etwa  $0.7 \cdot U_0$  am Zeitpunkt  $t_1 = 230\mu\text{s}$ . Durch den von der Spule erzeugten Strom nach Gleichung 3.23, der nach dem Induktionsgesetz die oszillierende Amplitude der induzierte Spannung hervorruft, kann die Dämpfung  $\beta = \delta = R_s/(2L)$  gesetzt werden. Aus den beiden Gleichungen

$$0.7 = e^{-\frac{R_s}{2L} t_1} \quad (3.25)$$

$$\omega = \sqrt{\frac{1}{LC} - \frac{R_s^2}{4L^2}} = 2\pi f \quad (3.26)$$

kann mit  $C = 200\mu F$  und  $f=4348$  Hz nach absoluten Zahlenwerten

$$R_s = 21,7m\Omega \quad \text{und} \quad L = 7\mu H \quad (3.27)$$

gelöst werden. Damit ergibt sich eine maximale Stromamplitude in der Spule nach Glg. 3.23 von

$$I_0 = \frac{U_0}{L\omega} = 7844 A \quad (3.28)$$

Der Widerstand des Schwingkreises ist erwartungsgemäss sehr klein, da hochwertige Kupferleitungen für die Spulenwindung und die Anschlussleitung verwendet werden (spezifischer Widerstand für Kupferleitungen  $\rho = 17,8 \cdot 10^{-3} \frac{\Omega mm^2}{m}$ ).

### 3.3.3 Entstehendes Magnetfeld durch Stimulationsspule

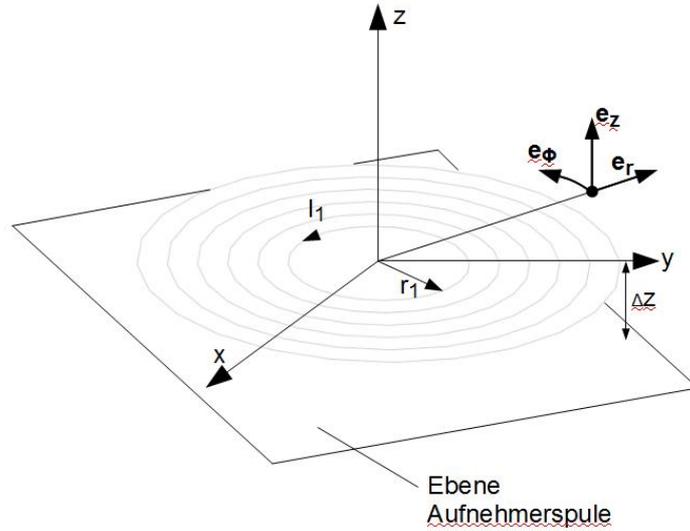
Eine weitere Betrachtung, die sich aus dieser Messung ergibt ist die von der Spule bei einem Stromverlauf nach 3.23 generierte magnetische Flussdichte  $\vec{B}$ . Die Aufnehmerspule hat einen Durchmesser von  $D=0.135m$ , was eine vom magnetischen Fluss durchströmte Fläche von  $A_{auf} = 14,3 \cdot 10^{-3} m^2$  bedeutet. Die Flussdichte ist über diese Fläche allerdings nicht konstant sondern abhängig vom Radius, was die direkte Betrachtung zum magnetischen Fluss  $\Phi$  über Glg. 3.3 nicht zulässt. Auch zeitlich ist die Flussdichte nicht konstant.

#### Berechnung der statischen Flussdichte

Die Verteilung der magnetischen Flussdichte durch die Aufnehmerspule, also die normal auf die Fläche stehende  $B_z(\vec{r})$  Komponente muss berechnet werden. Zunächst geht man, um die Verteilung der statischen Flussdichte über die Fläche zu berechnen, von einem zeitunabhängigen Strom aus. Nach dem Biot-Savartschen Gesetz (Glg. 3.2), in anderer Form geschrieben, ist die magnetische Flussdichte im Raum

$$d\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} I d\vec{l} \times \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} \quad \vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_V \frac{\vec{J}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|^3} dV' \quad (3.29)$$

für eine Leiterschleife mit dem Strom  $I$  in Richtung  $\vec{l}$  und dem Ort  $\vec{r}'$  des Leiters oder mit der lokalen Stromdichte  $\vec{J}$  über das gesamte Volumen des Leiters integriert. Zunächst wird nur eine einzelne Leiterschleife betrachtet. Die Stimulationsspule besteht aus 6 Windungen. Diese werden in nachfolgender Berechnung als 6 konzentrische linienförmige Schleifen, alle mit dem gleichen Strom  $I_1 = I_6$  durchflossen, berechnet und die entstehenden Felder anschließend nach dem Superpositionsprinzip summiert. Die Windungen sind innerhalb der Kunststoffummantelung tatsächlich spiralförmig mit  $d_i = 20mm, d_a = 95mm$  ausgeführt, was aber durch eine konzentrische Anordnung zur Berechnung hinreichend genau beschrieben wird, wie auch gezeigt wird. Die Kreise mit den Radien  $r_1 \dots r_6$  sind in der x-y-Ebene,  $z=0$ , mit dem Mittelpunkt im Koordinatenursprung plaziert (s.Abb 3.12). Die Ebene der Aufnehmerspule befindet sich, nach dem Messaufbau in Abb. 3.8 parallel zur x-y-Ebene mit dem Abstand  $\Delta z=6mm$ . Für weitere Betrachtungen wird vom kartesischen Koordinatensystem  $(x, y, z)$  ins Kreiszyylinderkoordinatensystem  $(r, \phi, z)$  übergegangen. Zunächst wird aus Glg. 3.6 und 3.7 ein magnetisches Vektorpotenzial  $\vec{A}$  berechnet. Das Vektorpotenzial lässt sich orthogonal zur Normalkomponente der Flussdichte wegen  $\vec{B} = \vec{\nabla} \times \vec{A}$  in der x-y-Ebene darstellen. Bei folgender Gleichung ist zu beachten, dass



**Abbildung 3.12:** sechs konzentrische Windungen der Stimulationsspule in der x-y-Ebene. Die Ebene der Aufnehmerspule befindet sich parallel im Abstand  $\Delta z$ . Die Einheitsvektoren  $(\vec{e}_r, \vec{e}_\phi, \vec{e}_z)$  für das Kreiszyylinderkoordinatensystem  $(r, \phi, z)$  sind rechts an einem beliebigen Aufpunkt im Raum dargestellt. Die Radien sind  $r_1 \dots r_6 = 15-20-25-30-35-40\text{mm}$

sie nur im kartesischen Koordinatensystem gilt [21][28]. Der Vektor  $\vec{r}$  bzw.  $\vec{r}'$  beschreibt dabei einen beliebigen Ortsvektor in  $(x, y, z)$  Koordinaten.

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \frac{\vec{J}(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d^3 r' \quad (3.30)$$

Die Stromdichte  $\vec{J}$  hat nur eine Komponente in Umfangsrichtung,  $J_\phi$ , und kann mit der Dirac Funktion  $\delta(x)$

$$J_\phi = I \delta(r - r_1) \delta(z) \quad \text{mit} \quad \int_{-\infty}^{\infty} \delta(x - x') dx = 1 \quad (3.31)$$

aus dem angenommenen Linienstrom dargestellt werden. Der Stromdichtevektor ist weiters

$$\vec{J} = -J_\phi \sin(\phi) \vec{e}_x + J_\phi \cos(\phi) \vec{e}_y \quad (3.32)$$

(3.31) und (3.32) in (3.30) eingesetzt ergibt für das Vektorpotenzial nach Veränderung der Integrationsgrenzen durch die Dirac Funktion [28]

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{4\pi} \left[ \int_0^{2\pi} \frac{-r_1 \sin(\phi - \phi') d\phi'}{\sqrt{r^2 + r_1^2 + z^2 - 2r_1 r \cos(\phi - \phi')}} \vec{e}_x + \int_0^{2\pi} \frac{r_1 \cos(\phi - \phi') d\phi'}{\sqrt{r^2 + r_1^2 + z^2 - 2r_1 r \cos(\phi - \phi')}} \vec{e}_y \right] \quad (3.33)$$

Beim ersten Term in (3.33), die x-Komponente, handelt es sich um eine ungerade Funktion im Integranden [28]. Der Integrand einer ungeraden Funktion  $f(t)$  in der Form  $\int_{-a}^a f(t)dt$ , wo die Grenzen  $a$  symmetrisch um null liegen, ergibt null [26]. Dies ist hier der Fall wenn man die Integrationsgrenzen von 0 bis  $2\pi$  nach  $-\pi$  bis  $\pi$  transformiert. Damit bleibt nur die y-Komponente. Anstatt bei der y-Komponente von 0 bis  $2\pi$  zu integrieren kann auch nur bis  $\pi$  integriert werden und der gesamte Ausdruck mit 2 multipliziert werden. Mit der Transformation der y-Komponente ins Kreiszyylinderkoordinatensystem  $A_\phi = A_y \cos(\phi)$  erhält man

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{2\pi} \int_0^\pi \frac{-r_1 \cos(\phi - \phi') d\phi'}{\sqrt{r^2 + r_1^2 + z^2 - 2r_1 r \cos(\phi - \phi')}} e_\phi^\vec{e} \quad (3.34)$$

Dieser Ausdruck kann nicht geschlossen integriert werden. Das Integral ist jedoch mit vollständigen elliptischen Integralen lösbar. Als nächstes wird der Nenner im Integranden umgeschrieben um auf die Form der beiden vollständigen elliptischen Integrale [25]

$$K(k) = \int_0^{\pi/2} \frac{d\alpha}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)}} \quad (3.35)$$

$$E(k) = \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)} \quad (3.36)$$

zu kommen. Zunächst führen wir [28]

$$k^2 = \frac{4r_1 r}{(r + r_1)^2 + z^2} \quad (3.37)$$

$$\phi - \phi' = \pi - 2\alpha \quad (3.38)$$

$$\alpha = \frac{\pi - (\phi - \phi')}{2} \quad (3.39)$$

und

$$\cos(\phi - \phi') = 2 \sin^2(\alpha) - 1 \quad (3.40)$$

zur weiteren Umformung ein. Nach trigonometrischer Umformung und Einführung von (3.37) bis (3.40) ergibt sich für den Nenner in (3.34) [25]

$$\frac{2\sqrt{r_1 r}}{k} \sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)} \quad (3.41)$$

und für den Zähler

$$-(1 - 2 \sin^2(\alpha)) \quad (3.42)$$

Damit wird (3.34) zu

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I k}{2\pi} \sqrt{\frac{a}{r}} \left[ \int_0^{\pi/2} \frac{-d\alpha}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)}} + \int_0^{\pi/2} \frac{2 \sin^2(\alpha) d\alpha}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)}} \right] \quad (3.43)$$

Der erste Term ergibt hier bereits  $K(k)$  (3.35). Der zweite Term kann weiters als

$$\frac{2 \sin^2(\alpha)}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)}} = \frac{1}{k^2} \left( \frac{1}{\sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)}} - \sqrt{1 - k^2 \sin^2(\alpha)} \right) \quad (3.44)$$

umgeschrieben werden, was auf die Form von (3.34) mit den Funktionen der vollständigen elliptischen Integrale

$$\vec{A} = \frac{\mu_0 I}{2\pi} \sqrt{\frac{a}{r}} \left[ \left( \frac{2}{k} - k \right) K(k) - \frac{2}{k} E(k) \right] \vec{e}_\phi \quad (3.45)$$

führt. Die Verknüpfungsbeziehung (3.6) führt uns schließlich auf die gesuchte magnetische Flussdichte

$$\vec{B} = \vec{\nabla} \times \vec{A} = -\frac{\partial A}{\partial x} \vec{e}_r + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} r A \vec{e}_z \quad (3.46)$$

was eine radiale- und normale Komponente auf die Aufnehmerebene bedeutet. Um die partiellen Ableitungen ausführen zu können, muss man auch die Ableitungen der elliptischen Integrale kennen was in [25] aufgeführt ist. Nach der Differenzierung ergibt sich die rotationssymmetrische magnetische Flussdichte

$$\begin{aligned} \vec{B}(r, z) = \frac{\mu_0 I k}{4\pi \sqrt{r_1 r^3}} & \left[ -z \left( K(k) - \frac{2 - k^2}{2(1 - k^2)} E(k) \right) \vec{e}_r \right. \\ & \left. + r \left( K(k) + \frac{k^2(r + r_1) - 2r}{2r(1 - k^2)} E(k) \right) \vec{e}_z \right] \end{aligned} \quad (3.47)$$

Wesentlich für die Induktion in der Aufnehmerebene ist die Komponente in Richtung z, der zweite Term in (3.47). Dieser Term umgeformt ist

$$B_z(r, z) = \frac{\mu_0 I}{2\pi \sqrt{(r + r_1)^2 + z^2}} \left[ K(k) + \left( \frac{2r_1(r + r_1)}{[(r + r_1)^2 + z^2](1 - k^2)} - \frac{1}{1 - k^2} \right) E(k) \right] \quad (3.48)$$

Lässt man nun  $r \rightarrow 0$  gehen, so wird auch  $k=0$ , sowie  $K(0) = E(0) = \frac{\pi}{2}$  und man sieht, dass sich die bekannte Gleichung für die z-Komponente im Zentrum, also an der Rotationsachse, einer Kreisschleife ergibt [40].

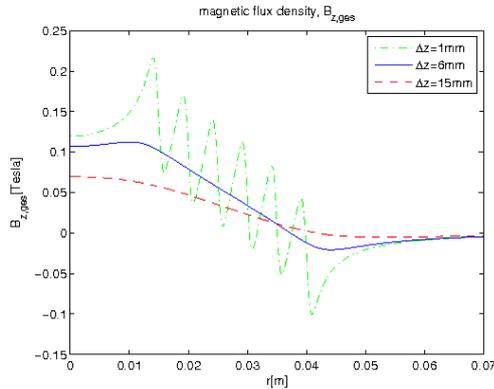
$$\vec{B}(0, z) = \frac{\mu_0 I r_1^2}{2[r_1^2 + z^2]^{3/2}} \vec{e}_z \quad (3.49)$$

In Matlab, R2008b, können die elliptischen Integrale mit der Funktion  $[K, E] = \text{ellipke}(k)$  berechnet werden. (3.48) beschreibt jedoch nur das Feldbild einer einzelnen Stromschleife. Um alle sechs Windungen mit den Radien  $r_1 \dots r_6$  zum Gesamtfeld beitragen zu lassen, wird das Superpositionsprinzip aller Felder angewendet.

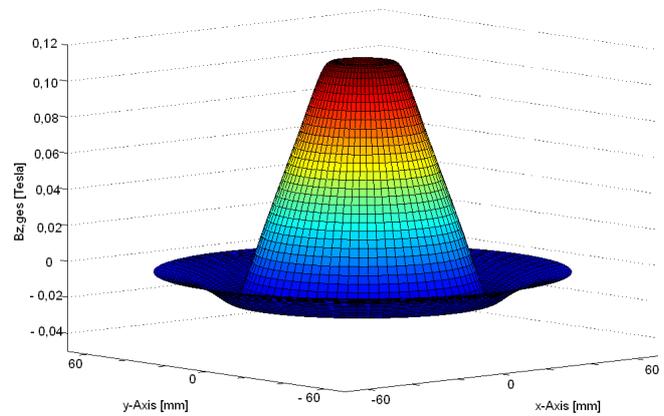
Die Summe aller z-Komponenten der magnetischen Flussdichte ergibt sich zu

$$\vec{B}_{ges}(r, z) = \sum_{i=0}^6 \vec{B}_{r_i}(r, z) \quad \text{und} \quad B_{z,ges}(r, z) = \sum_{i=0}^6 B_{z,r_i}(r, z) \quad (3.50)$$

wo  $\vec{B}_{r_i}$  Gl. 3.47 und  $\vec{B}_{z,r_i}$  Gl. 3.48 mit unterschiedlichen Radien  $r_i$  bedeutet. Die berechneten Amplituden, je nach Abstand der betrachteten Ebene zur Windungsebene, sind in Abb. 3.13 dargestellt. Ist die Ebene näher an den Windungen ( $\Delta z = 1$ ) ist eine oszillierende Verteilung erkennbar die von den Einzelleiter Beiträgen hervorgerufen wird (Abb. 3.13, grün).



**Abbildung 3.13:** Flussdichteamplituden  $B_{z,ges}(r, z)$  mit den Radien aus Abb. 3.12. Mit zunehmenden Abstand ( $\Delta z$ ), der betrachteten Ebene, wird das Feldbild glatter. Der Strom durch die sechs Windungen war hierbei 10% von (3.28)  $I_1 = I_6 = 784A$

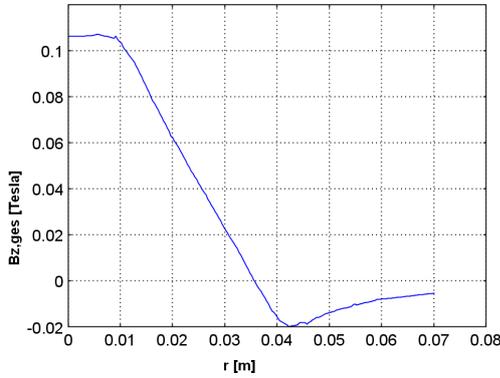


**Abbildung 3.14:** Magnetische Flussdichte  $B_{z,ges}$  an der Ebene  $\Delta z = 6mm$ . Die Darstellung ist ins kartesische Koordinatensystem umgewandelt, mit der Höhe des Betrages von  $B_{z,ges}$  in Tesla. Die Abhängigkeit von  $r$  (beginnt bei  $x=0,y=0$ ) ist die gleiche wie in Abb. 3.13 bei gleicher Stromstärke.

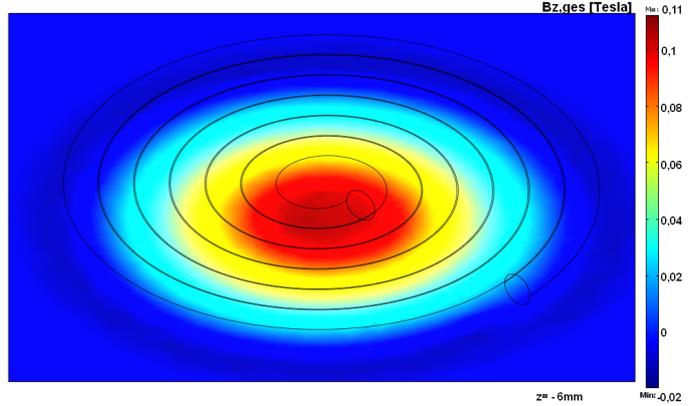
Die Verteilung von  $B_{z,ges}$  zeigt aber bei grösserem Abstand von ( $\Delta z = 6mm$ ) einen glatteren Verlauf (Abb. 3.13, blau). In Abb. 3.14 ist die Verteilung 3-dimensional in einer Ebene  $\Delta z = 6mm$  dargestellt, welche im Messaufbau der Ebene der Aufnehmerspule entspricht. Einen Vergleich des Ergebnisses aus Abb. 3.14 für Kreisschleifen mit spiralförmigen Windungen zeigt Abb.3.16. Diese Simulation wurde mit *COMSOL Multiphysics 3.5* und mithilfe der 3D CAD Software *Solid Works 2009* zur Bildung der Spiralgometrie erstellt. Der statische Strom  $I$  betrug 784 A durch die gesamte Spirale, nun aber nicht linienförmig, sondern über den Querschnitt  $d=5mm$  der Kupferwindungen als Stromdichte verteilt, was einer Stromdichte von  $J = 39,9 \cdot 10^6 A/m^2 = 39,9 A/mm^2$  entspricht. Die spiralförmigen Windungen befinden sich ebenfalls in der x-y-Ebene,  $r_i = 11mm, r_a = 46,5mm$  (jeweils 1mm Kunststoff zwischen Aussenwand der tatsächlichen Stimulationsspule), entsprechend einer Steigung der Spirale von 5,1 mm. Mit dieser Simulation kann gezeigt werden, dass die Berechnung mit konzentrischen, kreisförmigen Leiterschleifen ausreichend genau ist (Vergleich Abb. 3.15 und 3.13 blau sowie Abb. 3.14 und 3.16). Der Maximalwert bei der Simulation ist 0.11 Tesla am inneren Ring der Intensitätsverteilung. Somit ist die Näherung mit 6 konzentrischen Windungen (max. 0.12 Tesla) gerechtfertigt, und auch notwendig, da der Ressourcenverbrauch zur Berechnung bei spiralförmiger Simulation weit höher, bzw. zu hoch ist. Siehe weiteres in Kapitel 4.

### Rückführung auf die Messung

Bisher wurde der Strom durch die Windungen als zeitunabhängig angesehen. Das dabei entstehende Magnetfeld wurde in obigem Abschnitt berechnet. Zuerst gilt es den magnetischen Fluss



**Abbildung 3.15:** Flussdichteamplitude  $B_{z,ges}$  der simulierten spiralförmigen Spule in einem Abstand von ( $\Delta z = 6mm$ )



**Abbildung 3.16:** Feldverteilung von  $B_{z,ges}$  bei spiralförmigen Spulenwindungen gleicher Abmessungen in der Ebene  $\Delta z = 6mm$ , jedoch nicht als Linienstrom, sondern mit der Stromdichte  $J = 39,9A/mm^2$  bei 5mm Windungsdurchmesser.

$\Phi$  durch die Aufnehmerspule nach (3.4 rechts) zu berechnen.

$$\Phi(\mathcal{A}) = \int_{\mathcal{A}} \vec{n} \cdot \vec{B} dA = \int_{\mathcal{A}} B_{z,ges}(r) dA = \int_0^R B_{z,ges}(r) \pi r dr \quad (3.51)$$

wo  $\mathcal{A}$  die Fläche der Aufnehmerspule darstellt. Die Normalkomponente  $\vec{n} \cdot \vec{B}$  gibt die z-Komponente der Flussdichte nach (3.50). Die Integration wird ausgeführt für einen Radius  $R = 67,5mm$  der Aufnehmerwindung. Eine Integration von  $B_{z,ges}$  nach obiger Gleichung ergibt den konstanten magnetischen Fluss von

$$\Phi(\mathcal{A}) = 1,26 \cdot 10^{-4} Wb = 126 \mu Wb = 126 \mu Vs = \Phi_0(\mathcal{A}) \quad (3.52)$$

Dieser Wert beschreibt die Amplitude des tatsächlich sinusförmigen Verlaufes des Flusses. Der Strom  $I(t)$  durch die Windungen ist tatsächlich harmonisch und gedämpft (3.23), was auch auf einen gedämpften harmonischen Amplitudenwert des Flusses führt.

$$\Phi(\mathcal{A}, t) = \Phi_0(\mathcal{A}) e^{-\delta t} \sin(\omega t) \quad (3.53)$$

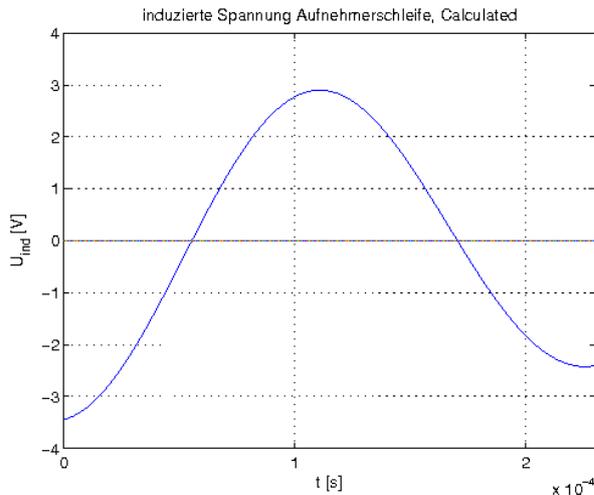
Mit (3.3) ergibt sich nach Ableitung von (3.53) mit der Kreisfrequenz  $\omega$  aus (3.24) für die induzierte Spannung in die Aufnehmerspule

$$U(\partial \mathcal{A}, t) = -\Phi_0(\mathcal{A}) e^{-\delta t} \omega \cos(\omega t) + \Phi_0(\mathcal{A}) e^{-\delta t} \delta \sin(\omega t) \quad (3.54)$$

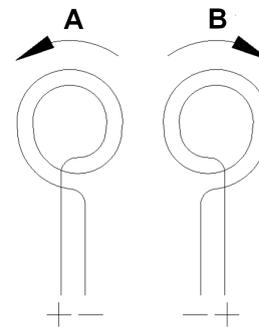
und bei  $t=0$

$$U(\partial \mathcal{A}, 0) = U_0 = -3,44 Volt \quad (3.55)$$

ergibt. Die berechnete induzierte Spannungsamplitude trifft also den gemessenen Amplitudenbereich zwischen 3 und 5 Volt. Die Messergebnisse variierten im unteren Intensitätsbereich des Stimulators, wie in 3.3.2 erwähnt. Der Verlauf von 3.54 ist in Abb. 3.17 dargestellt. Das negative



**Abbildung 3.17:** Verlauf der berechneten induzierten Spannung. Ein Vergleich des Messergebnisses zeigt ein umgekehrtes Vorzeichen der Spannung bei weiterhin sinusförmig, gedämpftem Verlauf nach 3.54. Der berechnete Verlauf stimmt mit dem Verlauf der Messung (Abb. 3.10) überein.



**Abbildung 3.18:** Je nach Orientierung der Spulenoberfläche, Seite A oder Seite B oben, ist die Stromrichtung unterschiedlich. Der Stromfluss erfolgt vom Plus zum Minuspol. Darstellung aus Angaben des Herstellers *Neurosoft* für die zur Messung verwendete Stimulationsspule

Vorzeichen trifft eine Aussage über die Stromrichtung in der Spule. Die Stimulationsspule wurde mit der mit 'B' markierten Seite, bei der Messung nach oben, gehalten. Die Stromrichtung ist damit der in Abb. 3.12 eingetragenen Richtung entgegengesetzt gerichtet. Diese Aussage deckt sich auch mit der Beschreibung des Herstellers zur Windungsausführung. Die Windungsausführung ist in Abb. 3.18 dargestellt. Die in Kapitel 4 verwendeten Feldgrößen zur Stimulation, können also zur Vereinfachung als linienförmige Kreisschleifen, durchflossen mit einem harmonischen Strom nach Glg. 3.23, implementiert werden.

### 3.4 Medizinische Praxis

Eine wichtige elektrophysiologische Methode, die auf vielfältige Diagnosen in der Neurologie führt, ist die Elektromyographie (EMG). Zur EMG Untersuchung gehört unter anderem auch die Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Das Prinzip besteht darin, Muskelpotenziale und deren Änderungen, mit einer Nadelelektrode im Muskel zu erfassen. Die an der motorischen Endplatte entstehenden Aktionspotenziale breiten sich entlang des Muskels aus und verursachen extrazelluläre Potenzienschwankungen der Muskelfasern[57]. Bei der Verwendung von Nadelelektroden wird im wesentlichen die Potentialdifferenz zwischen der äußeren Nadelhülle und der im Inneren der Nadel befindlichen Elektrode gemessen. Die Nadeln werden im zu erfassenden Zielmuskel plaziert und damit die Aktivität der Einheit, die aus Motorneuron und allen innervierten Muskelfasern besteht, gemessen. „Damit kann man Aussagen zu

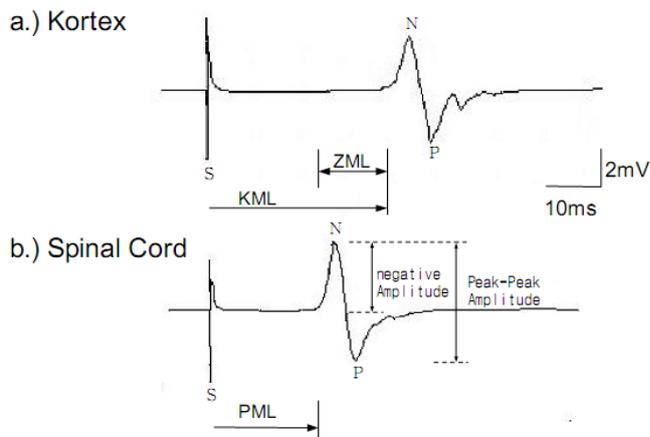
- Lokalisation

- Spezifität und
- Dynamik

eines neuromuskulären Prozesses treffen.“[7]. Der aufgenommene Potenzialverlauf bei willkürlicher oder spontaner Kontraktion des Muskels wird auch als Potenzial motorischer Einheiten (PME) bezeichnet. Durch Parameter wie Dauer, Amplitude, Nulldurchgänge und Anzahl der Spitzenwerte (*Turns*) kann auf strukturelle Veränderung oder Faserdichte des Muskels geschlossen werden. Ein weiterer Begriff, der häufig auch unter EMG geführt wird, ist die Elektroneurografie (ENG). Hierbei geht es um die Antwort eines supramaximal (über die Erregungsschwelle) elektrisch gereizten motorischen Nerven. Häufig wird der Nerv durch elektrische Rechteckspannungen erregt, oder eben durch mit Magnetstimulation induzierten Spannungen. Die Antwort einer gesamten Muskelgruppe wird dabei meist mit Oberflächen Elektroden gemessen. Die entstehende Potentialdifferenz zwischen dem Elektrodenpaar wird über einen Differenzverstärker aufgezeichnet. Das dabei gemessene Muskelsummenaktionspotential (MSAP) ist die räumliche und zeitliche Summation aller ausgelösten Aktionspotenziale der durch Stimulation aktivierten motorischen Einheiten. Wird etwa an zwei unterschiedlichen Positionen erregt, lässt sich aus dem gemessenen MSAP und dem Abstand des Stimulationsortes auf die Nervenleitgeschwindigkeiten schließen [7]. Die transkranielle motorische Erregung im Gehirn zeigt jedoch im Zielmuskel eine komplexere Struktur als bei der peripheren Nervenstimulation [49][51]. Bei der peripheren Neurografie führt die Stimulation zu einem Aktionspotential in allen erreichten motorischen Axonen, womit man im Zielmuskel ein synchrones MSAP ohne große Phasenauslöschung messen kann. Die durch TMS erzeugte Stimulation im Kortex zeigt jedoch hinsichtlich ihrer komplexeren Ausbreitung vom Kortex in die Peripherie eine starke Phasendispersion. Dies kommt durch teilweise stark asynchrone Erregungsausbreitung der unterschiedlichen beteiligten motorischen Einheiten zustande [57]. Bei Stimulation des Kortex spricht man somit nicht von MSAP sondern von motorisch evozierten Potenzialen (MEP). Da es sich bei der Stimulation des Rückenmarkes nicht um direkte Kortexstimulation, als auch nicht nur um periphere Nervenstimulation handelt, müssen beide Signaltypen (MSAP und MEP) erwähnt werden.

### 3.4.1 Motorisch evozierte Potenziale und Muskelsummenaktionspotenziale

‘Die Ableitung und Beurteilung eines motorisch evozierten Potentials (MEP) ist die häufigste Anwendung der TMS.’[57][49][51]. Hingegen ist bei magnetischer Stimulation der motorischen Einheiten im Rückenmark nicht mit allzu großen Asynchronitäten und Phasenüberlagerungen zu rechnen, womit das MSAP durchaus herangezogen werden kann. Diese Aussage stützt auf der Tatsache dass entweder die sensorischen und efferenten Wurzeln ausserhalb des Rückenmarksubstanz erregt werden, oder die Motorneuronen und deren Zuleitungen und Verknüpfungen direkt im Inneren des Rückenmarks (s. Kap. 2.2). Beide Stimulationswege lassen eine direktere, unmittelbarere Fortleitung zur Peripherie erwarten als die Kortexstimulation. Und damit sollte auch weniger Phasendispersion als es bei transkranieller magnetischer Stimulation auftreten. Weiters kann man aus unterschiedlichen Latenzen zwischen MEP (Stimulationsort Kortex, Latenz KML) und MSAP (Stimulationsort Wirbelsäule, Latenz PML) die zentralmotorische Leitungszeit (ZML) errechnen (Abb. 3.19). Dabei ist  $ZML = KML - PML$ . Wird ein Nerv rein peripher supramaximal stimuliert (in Klinik meist elektrisch), so tritt nach dem eigentlich MSAP (M-Antwort) auch noch eine zusätzliche verzögerte F-Welle (*following*) auf. Diese kommt



**Abbildung 3.19:** motorisch evozierte Potenziale am Musculus abductor hallucis **a.)** MEP bei Magnetstimulation am Kortex. **b.)** MEP (MSAP) bei Rückenmarksstimulation auf Höhe der Sakralelements S1. Unterschiedliche Latenzen lassen auf die ZML schliessen. (S) ist ein Artefakt zum Stimulationszeitpunkt, (N) die maximale negative und (P) die maximale Positive Deflexion.

dadurch zustande, dass bei der Stimulation am Axon in beide Richtungen Aktionspotenziale gesendet werden. Die rücklaufende Erregung löst am Axonhügel des Motorneurons eine erneute Fortleitung zur Peripherie aus. Diese mit erheblicher Latenz nach der M-Antwort folgende, wesentlich kleinere F-Welle, kann ebenfalls zur Untersuchung der NLG ausgewertet werden.[7].

### Ableitungstechnik

Die Ableitung erfolgt heute meist ausschließlich mit Oberflächenelektroden. Bei den in dieser Arbeit aufgeführten Experimenten wurden bei der Katze monopolare Nadelelektroden verwendet. Beim Menschen werden jedoch Oberflächenelktroden verwendet. Bei den Oberflächenelektroden werden am Markt übliche selbstklebende Elektroden angebracht. Ein Elektrodenpaar besteht immer aus einer Ableit- und Referenzelektrode, wobei diese Unterscheidung durch die übliche Verwendung eines Differenzverstärkers nicht mehr wesentlich ist [7]. Eine Elektrode wird dabei möglichst über dem Muskelbauch, die andere möglichst am Muskelansatz, oder elektrisch wenig aktiven Gewebe wie Sehnen oder Knochen, an die Hautoberfläche angebracht (*belly-tendon-montage*). Die Hautoberfläche wird dazu vorher mit Ethanol oder Isopropylalkohol gereinigt, und der Widerstand zwischen Haut und Elektrode wird mit Elektrodengel verringert. Zusätzlich ist eine gute Erdung für die Reduzierung des Stimulationsartefaktes durch die Stimulation wesentlich. Die Nadelektroden werden auf gleiche Weise, in den Muskelbauch und am Muskelansatz, mit monopolareren Nadelpaaren ausgeführt. Durch den Verlauf der Signalkabel zu den Nadeln, sehr nahe der Stimulationsspule, wurden bei der Katze sehr grosse Stimulationsartefakte gemessen.

### Auswertung der Parameter

Alle Parameter wie Sie in Abb. 3.17 aufgeführt sind, können zur Charakterisierung hernagezogen werden. Absolut wesentlich für klinische Auswertungen ist jedoch nur die Amplitude und das Zeitverhalten (Latenz). Der wichtigste Parameter ist die Nervenleitgeschwindigkeit, bzw. die Latenz nach der die M-Antwort auftritt. Weiters kann man über die eventuell auftretende F-Welle

Aussagen über die NLG, und mit der entsprechenden Latenz den Ort der Stimulation, treffen. Bei der Amplitude interessiert der Quotient der Amplituden ausgelöst durch transkranielle Stimulation (MEP) im Vergleich zur MSAP-Amplitude durch periphere Stimulation. Kortikospinale Störungen können so nachgewiesen werden. Ein weiteres Problem ist, das die Dauer des MEP nicht leicht zu erkennen ist, weil das Signal am Ende nicht eindeutig zur Nulllinie zurückgeht. Deshalb wird die Dauer oft beim Durchgang durch die Nulllinie nach dem ersten Peak (N) gemessen, was auch bei einer verschobenen Nulllinie und verstärktem Rauschen hilfreich ist. Die Abnahme der Amplitude bei längerer MSAP deutet etwa auf eine vergrößerte temporale Dispersion hin[7]. Die Konfigurationen des MSAP unterscheiden sich aber bei unterschiedlichen Stimulationsorten am Nerv, bis auf ein paar Ausnahmen (Einstreuung durch Miterregung benachbarter Nerven, Innervationsanomalien u.a.)[7] nur gering. Der optimale Reizort ist aber jener Ort, an dem die größte dichte von kortikospinalen Fasern getroffen wird, hier zeigt sich auch die größte Amplitude in der MEP. Ähnlich ist es bei der Stimulation des Rückenmarks, je mehr Fasern zum Zielmuskel innerviert werden, desto größer wird die Amplitude der Muskelkontraktion sein. Natürlich gilt diese Aussage nur bei gleicher Intensität am Stimulator. Daneben ist auch noch die minimal erforderliche Reizstärke am Stimulator wesentlich. Eine wichtige Zusammenfassung der TMS-Technik [57], definiert die minimale Reizstärke für ein ausgelöstes MEP als jene Intensität, an der zumindest eine  $50\mu V$  Amplitude bei Stimulation am optimalen Reizort auftritt. Diese Reizschwellen, in Verbindung mit dem Reizort und der Einstreuung durch Miterregung, bei gewissen Stimulationsintensitäten, werden in Kapitel 4.3 für gewisse Bereiche des Rückenmarks aufgezeigt werden.

### 3.4.2 Stimulation des Rückenmarks und peripherer Nerven

Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass bei der Stimulation des Rückenmarks die umliegenden peripheren Nerven beziehungsweise die Wurzeln im Bereich des Austritts aus der knöchernen Hülle *foramen intervertebrae* stimuliert werden [49][57]. Die Wurzelstimulation wird auch wegen der komfortablen Anwendung in der Neurologie durchaus angewendet, wenn auch selten. Die Elektrostimulation ist aber wegen der besseren Lokalisierbarkeit hier führend. Im *foramen intervertebrae* geschieht die Stimulation deshalb, weil es durch die stark unterschiedlichen Leitfähigkeiten zwischen Knochen und dem Nerv, zu erhöhten Stromdichten kommt, die die Auslösung eines Aktionspotenzials (Kap. 2.1.2) verursachen [52][30][31]. Die gewollte Reizung der Nervenwurzeln funktioniert, die M-Antwort kann am so erregten Muskel aufgezeichnet werden. Die Spezifizierung der insgesamt erregten Nerven in diesem Bereich ist schwierig, wodurch die Summenantwort verfälscht werden kann. Bei der Magnetstimulation wird die Spule mit dem Mittelpunkt direkt über das Rückenmark gelegt, oder wenige Zentimeter in Richtung der zu stimulierenden Körperseite bewegt. Die Spule kann dann entlang der Wirbelsäule auf die Höhe des zu stimulierenden Wirbelkörpers bewegt werden. Die Amplituden sind bei magnetischer Stimulation kleiner und die Latenzen kürzer als bei transkutane Elektrostimulation [57]. In aktuellen Studien des Pavlov Instituts St.Petersburg und der University of California Los Angeles [11][18] wurde gezeigt, dass man durch gezielte repetitive Stimulation an gewissen Bereichen des Rückenmarks, gezielte Bewegungsmuster, also *stepping*, auslösen kann. Dies wurde nicht nur durch direkte epidurale Stimulation gezeigt, sondern auch durch repetitive Magnetstimulation des Rückenmarks. Die Fähigkeit, Bewegungsmuster zu initiieren lässt die Frage offen, ob neben der Wurzelstimulation, nicht noch andere Bereiche durch Magnetstimulation direkt in

der Substanz des Rückenmarks miterregt werden, die eine *Locomotion* ermöglichen, wie es bei der elektrischen Stimulation der Fall ist [37]. Dazu wird die Berechnung des Magnetfeldes im nächsten Kapitel durchgeführt.

## 4 Modell und Experiment

Anhand eines Modells des lumbalen Rückenmarks der Katze, wird mittels der Finiten Elemente Software *Comsol Multiphysics, V3.5* und der geometrischen 3D Konstruktion der Gewebestrukturen mit *SolidWorks 2009, Student Edition* das im Gewebe entstehende Feldbild gezeigt. Für die Berechnung mittels *Comsol* wird eine Spule mit 6 konzentrischen Windungen verwendet, wie sie in Kap. 3.3.3 gezeigt wurde. Die Näherung mit konzentrischen Windungen ist, wie gezeigt wurde, hinreichend. Durch jede dieser konzentrischen Windungen fließt als Quelle ein harmonischer Strom nach Glg. 3.23. Die Verteilung der magnetischen Flussdichte und der damit entstehenden elektrischen Feldstärken und Stromdichten im Gewebe, werden dargestellt. Danach werden experimentell ermittelte Daten verglichen, ebenfalls bei Stimulation des lumbalen Rückenmarks einer Katze.

### 4.1 Geometrische Konstruktion

Als Basis für die Geometrie der Rückenmarksstrukturen wurden MR Bilder, aus dem veterinärmedizinischen Fachgebiet, herangezogen. Die Konstruktion des 3D-Aufbaus erfolgte anschließend in *Solid Works*. In die Finite Elemente Software *Comsol* wurde die 3D-Struktur importiert.

#### 4.1.1 MR-Daten

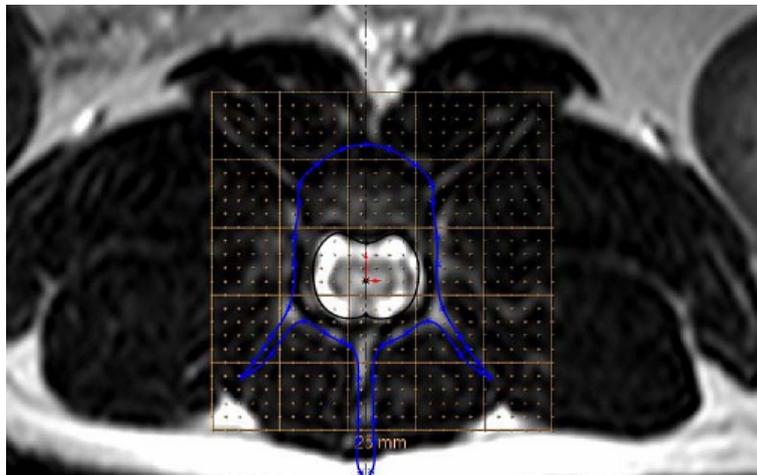
Die Bilder von verschiedenen Ebenen des lumbalen Rückenmarks wurden von der Veterinärmedizinischen Universität Giessen, Uni Kleintierklinik zur Verfügung gestellt. Es handelte sich hierbei um Abbildungen einer toten Hauskatze. Entlang des lumbalen Rückenmarks gab es mehrere Sätze von MR Sequenzen. Anhand der unterschiedlichen Ebenen konnte ein 3D Modell konstruiert werden. Die Aufnahmen der zwei deutlichsten Sequenzen und die Parameter für die Aufnahmen sind in Abbildung 4.1 dargestellt.

#### 4.1.2 Konstruktion des Wirbelsäulenmodells

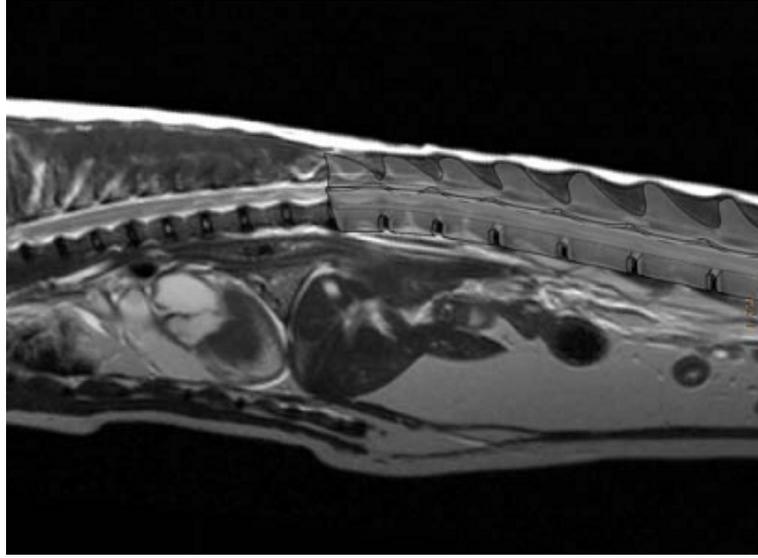
Aus den vielen Sequenzen wurden im Endeffekt nur einige geeignete Bilder herangezogen, um zuerst 2D Strukturen zu zeichnen, wie etwa die Umrisse entlang der Rückenmarksknochen. Zunächst wurde mit Polylinien in *Solid Works* gearbeitet, die entlang der erkennbaren Strukturen gezogen wurden (Abb. 4.2). Um die Abmessungen im richtigen Maßstab zu erhalten, wurde zusätzlich skaliert. Dafür wurde ein Skelett einer Hauskatze, das zu Lehrzwecken dient, vermessen. Anhand des berechneten Skalierungsfaktors für die Knochen, konnten auch die restlichen Strukturen von den MR Bildern hochskaliert werden. Die Skalierung war deswegen notwendig, da in *Solid Works* die Bilder nicht im Originalmaßstab eingefügt werden konnten. Die so erstellten Ebenen Skizzen wurden anschließend entlang der gebogenen Achse des Rückenmarks extrudiert. Zusätzlich, zu den reinem geformten Extrusionsvolumen, wurden anhand von Schnittebenen diverse Details hinzugefügt, wie etwa die spinalen Fortsätze am Rücken (Abb. 4.3). Es wurden



**Abbildung 4.1:** Ebenen aus zwei Sequenzen der MR-Aufnahmen. Einstellungen (links) Slice 3/15, TSE/SE, TE 120ms, TR 3800ms, FOV 180mm, Slice Thik 3,0mm ; (rechts) Slice 12/24, TSE/SE, TE 107ms, TR 2500ms, FOV 260mm, Slice Thik 2,0mm



**Abbildung 4.2:** Zeichnung der Kontur des Wirbelsegments L6 in *Solid Works* mit einer Polylinie. Zu erkennen ist auch das Hilfsraster von insgesamt 25mm.

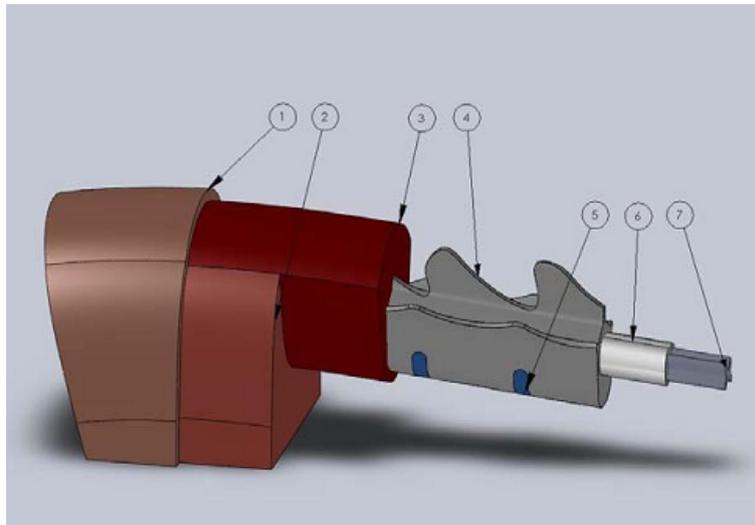


**Abbildung 4.3:** Extrusion der Segmente entlang der Achse der Wirbelsäule. Das entstehende Volumen wurde zusätzlich mit Schnittebenen bearbeitet um die Form und die Grösse anzupassen.

insgesamt die Wirbelsegmente T13 bis L6 auf diese Weise konstruiert. Mit dem Raster in Abbildung 4.2 ist etwa das Element L6, 10.5mm breit, 15mm hoch und der Wirbelkanal hat einen Durchmesser von 8mm, was auch den Abmessungen des vermessenen Skeletts entspricht. Insgesamt wurden 7 verschiedene homogene Gewebsstrukturen in das Modell eingebaut. Die Grösse des Modells wurde dabei so klein wie möglich gehalten, um die Anzahl der Knotenpunkte für die anschließende Berechnung klein zu halten. Deshalb wurde auch nicht der gesamte Rumpf, sondern nur der obere Bereich des Rückens konstruiert. Die äussere Hülle (Haut) wurde mit einem 2mm Layer aus Haut und Fett realisiert. Darunter liegt der Muskel der die Wirbelsegmente umgibt. Die Ebenen der Wirbelsegmente, und ihre unterschiedlichen Längen, wurden durch die Einbringung von Bandscheiben abgegrenzt. Im Wirbelkanal selbst befindet sich schliesslich die graue und weiße Substanz des Rückenmarks (Abb. 4.4). Die verwendeten Leitfähigkeit und Permittivitäten je nach Gewebe, sind in Abbildung 4.1 eingetragen und wurden bei einer Frequenz von 4300Hz, entsprechend der Frequenz des Stimulationspulses, gewählt. Die Materialparameter wurden nach den in der Abbildung referenzierten Publikation gewählt.

Layer	electric Conductivity $\sigma$ [S/m]	Permittivity $\epsilon_r$
1) fat (skin)	0.03 <sup>1,2</sup>	2000 <sup>1</sup>
2) body rest	0.05	100000 <sup>1</sup>
3) muscle	0.13 <sup>2,3</sup>	100000 <sup>1</sup>
4) bone cortical	0.02 <sup>4</sup>	1000 <sup>1</sup>
5) vertebra disc	0.06 <sup>5</sup>	100000 <sup>1</sup>
6) white matter	0.08 <sup>2,3</sup>	100000 <sup>1</sup>
7) grey matter	0.13 <sup>2,3</sup>	100000 <sup>1</sup>

**Tabelle 4.1:** Leitfähigkeit  $\sigma$  und Permittivität  $\epsilon_r$  der verwendeten Strukturen bei 4300Hz. Die Daten beziehen sich auf die Quellen im Index wie folgt <sup>1</sup>  $\rightarrow$  [15], <sup>2</sup>  $\rightarrow$  [5], <sup>3</sup>  $\rightarrow$  [24], <sup>4</sup>  $\rightarrow$  [17], <sup>5</sup>  $\rightarrow$  [16]

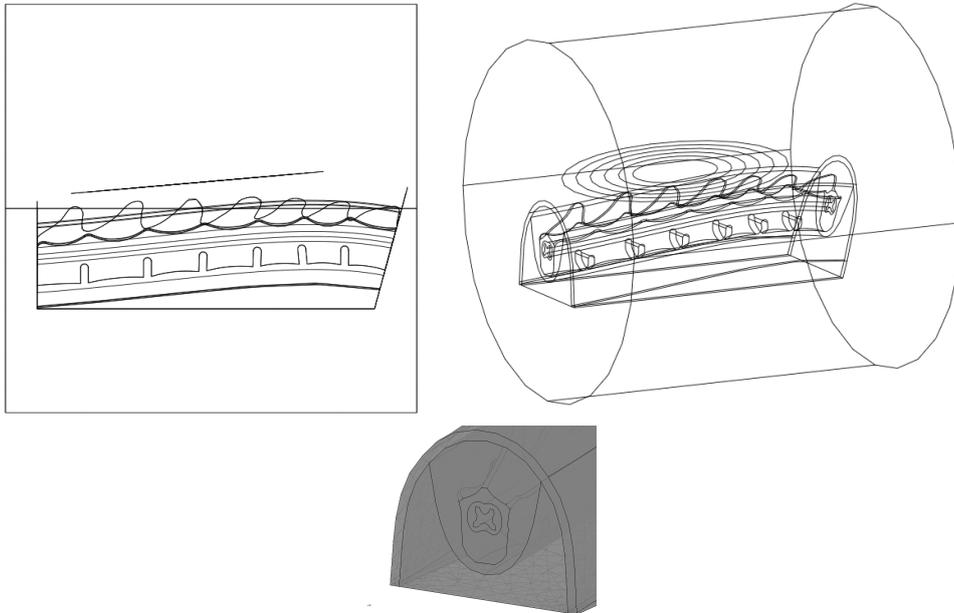


**Abbildung 4.4:** Schnittdarstellung der konstruierten Geometrie. 1) Haut 2) Körpergewebe (durchschnittlich) 3) Muskel 4) Wirbelknochen 5) Bandscheiben 6) weiße Substanz 7) graue Substanz

## 4.2 Finite Elemente Analyse

Wie erwähnt, musste das 3D-Modell in die Finite Elemente Software importiert werden. Dazu gab es eine eigene CAD Schnittstelle von *Comsol* zu *SolidWorks*. Diese automatische Schnittstelle stellte sich allerdings als sehr fehlerhaft in Bezug auf die Erkennung von Ecken und Kanten heraus. Deshalb wurden die dreidimensionalen Strukturen zunächst etwas geglättet, um sie auch in *Comsol* als geschlossene geometrische Objekte zu erkennen. Die Reduzierung der Kantendetails war dabei so gering, dass keine Veränderungen in den Strukturen gegenüber der 3D Konstruktionssoftware mit freiem Auge erkennbar sind. Es war jedoch wichtig für den Import. Die Modellierung einzelner peripherer Nervenstränge konnte in der Simulation leider nicht durchgeführt werden. Die geometrischen Details und die Anforderungen an die Hardware waren für die Darstellung in *Comsol* zu hoch. Immer wieder tauchten neue Fehlerquellen für Vernetzungsfehler auf, oder das Programm fand keine Lösung und stürzte ab. Weiters war es aus den MR-Daten nicht möglich vereinzelt Nervenstränge zu modellieren, weshalb das Modell auf die umliegenden Gewebestrukturen und das zentrale Nervensystem der weißen/grauen Substanz beschränkt ist. Generell stellte sich das Problem der hohen geometrischen Details. Für die Konstruktion, das Vernetzen der Struktur und die anschließende Berechnung, wurde ein *Intel Core i7 Prozessor, 64bit mit 8GB Ram* verwendet, der für diese Berechnungsaufgabe angeschafft wurde. Vor allem die hohe Zahl an Arbeitsspeicher war notwendig, der Berechnungsvorgang konnte bei nur 4GB Ram nicht ausgeführt werden. Es gab dabei keine erkennbare Fehlermeldung seitens *Comsol*, jedoch zeigte der Bildschirm nach einer gewissen Berechnungsdauer freezes beim Berechnungsteil *Assembling Matrices*. Dieser Effekt lies uns auch zu einem Rechner mit höherem Arbeitsspeicher übergehen. Beim schliesslichen Vernetzungsvorgang des gesamten Modells wurde darauf geachtet, dass bei detaillierteren Strukturen (weiße Substanz, graue Substanz...) die Maschenweite dichter ist (ung. 1mm) als etwa bei der Haut und bei der als Zylinder implementierten Umgebung (Maschenweite hier 7mm). Insgesamt ergaben sich 140000 Netzelemente (Abb. 4.5

unten). Die Spule wurde dabei direkt an die Hautoberfläche aufgesetzt, lediglich ein Abstand von 6mm für die Plastikisolierung wurde freigelassen. Die 6 konzentrischen Windungen haben dabei einen Winkel von  $5^\circ$  gegenüber dem Koordinatensystem. Das Zentrum der Spule befindet sich zwischen dem Wirbelsegmenten L3 und L4 (Abb. 4.5 oben).



**Abbildung 4.5:** In *Comsol* als geometrische Objekte importiertes Modell (oben). Oben links ist die Verdrehung der Spule um  $5^\circ$  gegenüber dem Koordinatensystem erkennbar. Die freie Umgebung wurde als Kreiszyylinder mit einem Durchmesser von 130mm und einer Höhe von ebenfalls 130mm umgesetzt (oben rechts). Unten ist das gebildete Netz sichtbar.

Mit diesen vernetzten Objekten wird nun die Berechnung durchgeführt. In *Comsol* sind für unterschiedliche physikalische Lösungsaufgaben eigene Module implementiert. Das verwendete Modul *Electric and induction currents* ist Teil des *AC/DC Pakets* von *Comsol* und auch für dreidimensionale Aufgaben verwendbar. Dieses Modul, und die zugehörigen Gleichungen, wird nun genauer beschrieben. Auf die spezifischen numerischen Lösungsverfahren wird dabei nicht näher eingegangen. Die verwendeten Algorithmen sind allerdings recht häufig in der Finiten Elemente Analyse anzutreffen, und somit wurde nur zum *Comsol AC/DC Modul Reference Guide* referenziert, wo auch weitere Referenzen in der Literatur aufgeführt sind.

#### 4.2.1 Verwendetes Modul

Das Modul *Electric and induction currents* verwendet zur Lösung prinzipiell das magnetische Vektorpotenzial. Elektrische und Magnetische Potenziale werden daraus abgeleitet. Die bereits in Kapitel 3.2.1 in Gleichung 3.7 verwendet Coloumb Eichung wird auch hier angewendet.

$$\vec{B} = \nabla \times \vec{A} \quad \text{mit} \quad \nabla \cdot \vec{A} = 0 \quad (4.1)$$

Die Eichung erfolgt hierbei durch die Verwendung des *Vanka* Algorithmus als *presmoothing* und

*postsmoother* [8]. Diese Einstellungen sind, wie anschließend alle Möglichkeiten unterschiedliche *Solver* zu verwenden, direkt in den Solver Einstellungen von Comsol zu wählen. Als Zeitbasis kann die *harmonic-analysis* gewählt werden, was sowohl die Quellen als auch die Lösung als harmonische Zeitfunktionen behandelt. Die Ströme in den konzentrischen Windungen wurden somit nach Gleichung 3.23, allerdings ohne Dämpfung, harmonisch, mit einer Frequenz von 4300 Hz ausgeführt. Die Amplituden der Linienströme wurden wie die Einstellung am Gerät in % vom maximalen Strom von 7844A als skalare Variable gesetzt. Den jeweiligen Kantenelementen der Windungen wurde auch noch die Richtung  $\vec{e}_I$  zugeordnet.

$$\vec{I} = -jI_0 e^{j\omega t} \vec{e}_I \quad \text{mit} \quad I_{0,max} = 7844A \quad \text{und} \quad \omega = 2\pi 4300Hz \quad (4.2)$$

### Randbedingungen und Parameter

Die verwendeten homogenen Materialkonstanten  $\sigma$  und  $\epsilon_r$  für die unterschiedlichen Volumina (*Subdomains*) wurden nach Abbildung 4.1 gesetzt. Die Leitfähigkeit  $\sigma$  des Umgebungszylinders wurde als  $10^{-6}$  S/m gewählt. Bei kleineren Werten konnte keine Lösung gefunden werden. Als relative Permeabilität  $\mu_r$  wurde durchgehend 1 gewählt, da sich die bei uns verwendeten Materialien erst in der vierten Dezimalstelle von 1 unterscheiden. Als Randbedingung wurden für die äusseren Ränder (Umgebungszylinder aussen) die Bedingung der magnetischen Isolierung

$$\vec{n} \times \vec{A} = 0 \quad \text{und} \quad \phi = 0 \quad (4.3)$$

verwendet. Alle inneren Ränder, also das gesamte Modell mit der inneren Struktur, hatte als Randbedingung Kontinuität mit den Sprungbedingungen [40]

$$\vec{n} \times (H_1 - H_2) = 0 \quad \text{und} \quad \vec{n} \cdot (J_1 - J_2) = 0 \quad (4.4)$$

### Gleichungen

Die folgenden zwei Gleichungen werden in diesem Modul zur Lösung in den Subdomains verwendet.

$$-\nabla \cdot ((j\omega\sigma - \omega^2\epsilon_0\epsilon_r)\vec{A} + (\sigma + j\omega\epsilon_0\epsilon_r)\nabla\phi - \vec{J}^e) = 0 \quad (4.5)$$

$$(j\omega\sigma - \omega^2\epsilon_0\epsilon_r)\vec{A} + \nabla \times \left(\frac{1}{\mu_0\mu_r} \nabla \times \vec{A}\right) + (\sigma + j\omega\epsilon_0\epsilon_r)\nabla\phi = \vec{J}^e \quad (4.6)$$

$J^e$  ist hier die von den Linienströmen erzeugte externe Stromdichte, die in einem Vektorpotenzial  $\vec{A}$  und einem Skalarpotenzial  $\phi$  im Gewebe resultiert. Die Gleichungen ergeben sich aus dem vollständigen Satz der Maxwell Gleichungen 3.8-3.11 im harmonischen Fall. Als allgemeiner Solver *linear system solver* wurde in Comsol der *Geometric Multigrid Solver* verwendet. Dieser brachte zusammen mit dem *coarse solver PARDISO* die schnellsten Ergebnisse für das magnetische Vektorpotenzial [8]. Ungefähr 10 Minuten dauerte die Lösung. Diese Solver sind in dem vollem elektromagnetischen Modul für dreidimensionale Lösungen auch vorgesehen. Aus den dargestellten Lösungen für das magnetische Vektorpotenzial  $\vec{A}$  und dem Skalarpotenzial  $\phi$ , konnte anschließend nach den Gleichungen 3.12, 3.13 die in das Volumen induzierte elektrische Feldstärke  $\vec{E}$  und Stromdichte  $\vec{J}$ , dargestellt werden. Diese werden hier der Übersichtlichkeit halber noch einmal angeschrieben.

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\phi - \frac{\partial\vec{A}}{\partial t} \quad (4.7)$$

$$\vec{J} = \sigma(-\vec{\nabla}\phi - \frac{\partial\vec{A}}{\partial t}) \quad (4.8)$$

## 4.2.2 Ergebniss der berechneten Feldgrößen

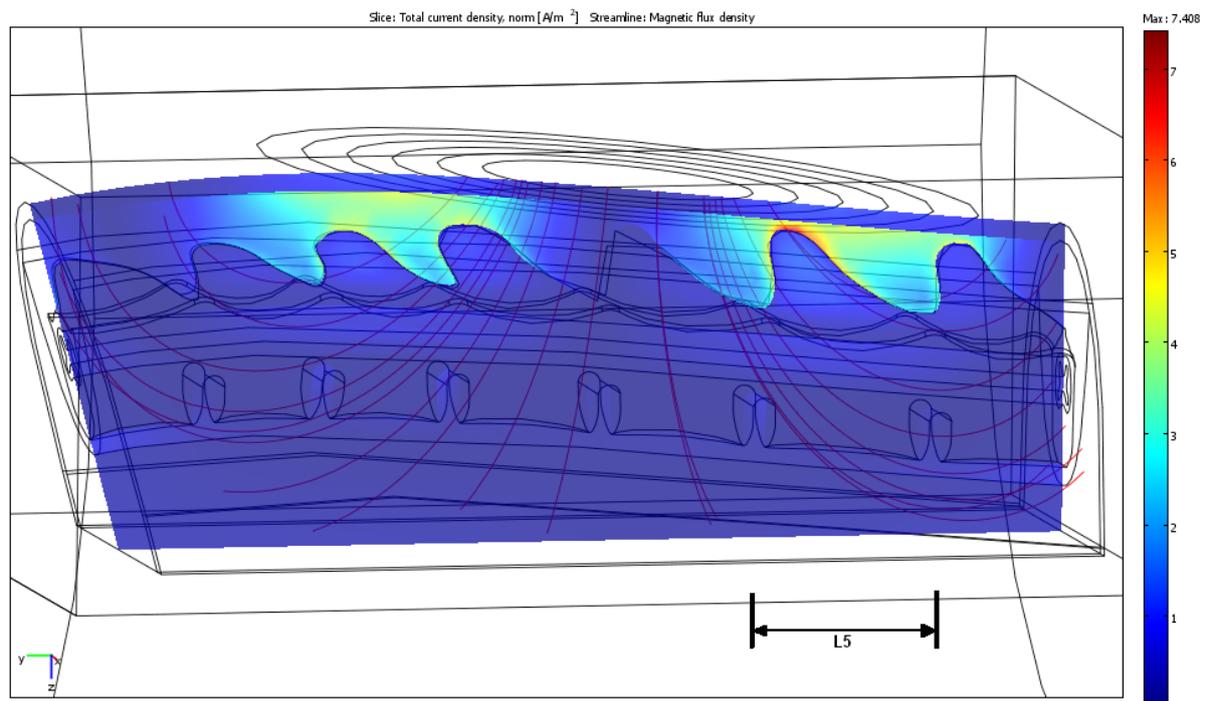
Bei allen hier dargestellten Feldgrößen (J und E) handelt es sich um den normalisierten Betrag über alle drei Raumkomponenten im entsprechenden Gitterelement. Die Ergebnisse zur induzierten Stromdichte und Feldstärke werden weiters in Kapitel 5 diskutiert und hier teilweise nur aufgeführt.

### Spule im Zentrum

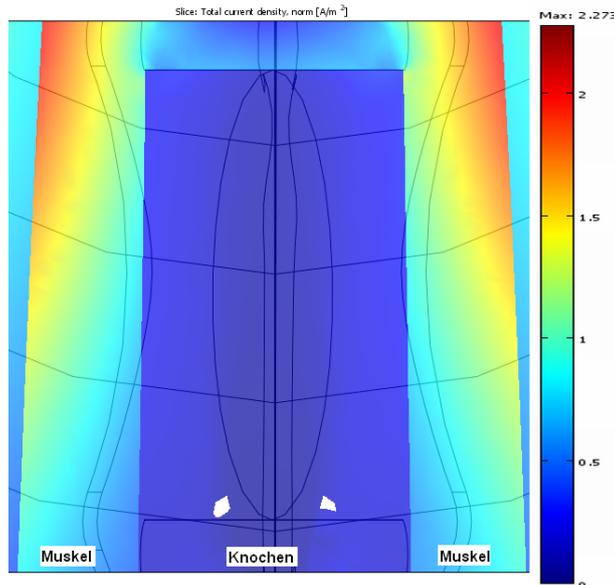
Abbildung 4.6 zeigt die Verteilung des Betrags der Stromdichte in der saggitalen Medianebene. Es sind hohe Stromdichten im gut leitenden Muskel direkt unter der Spule zu erkennen und zwar genau an der Grenze zwischen Muskel und Knochen. Innerhalb der knöchernen Hülle, in der grauen und weissen Substanz des Rückenmarks sind es nur  $1 - 2A/m^2$ . Die Stromdichten in diesem Bereich werden später noch genauer erläutert (Abb. 4.10 und Abschnitt 4.2.2). Das Koordinatensystem des gesamten Modells ist in der linken, unteren Ecke zu sehen. Hier ist  $x=0, z=0$  an der Achse des Rückenmarks und der Beginn des Modells ist rechts bei  $y=0$ . Diese Koordinaten werden nachfolgend verwendet, um die Ebenen der dargestellten Feldgrößen zu bezeichnen. Wie hier zu sehen ist, ist die Stromdichte am Übergang Knochen-Muskel erhöht. Um auch eine Ansicht in einer anderen Ebene im Bereichs des Rückenmarks zu zeigen, ist in Abbildung 4.7 ein Grundriss mit der Darstellungsebene  $z=0$  abgebildet. Auch hier zeigen sich erhöhte Stromdichten, die durch Division durch die Leitfähigkeit auf die Feldstärke schliessen lassen. Die elektrische Feldstärke zeigt hier keine starken Sprünge, da nicht mit der unterschiedlichen Leitfähigkeit  $\sigma$  multipliziert wird. Die Änderung der Feldstärkeamplitude über die Länge, wie in Kapitel 3.2.2 für die effektive Stimulation beschrieben, ist allerdings vorhanden, und nicht zu vernachlässigen. Hier ist auch die Stelle wo die peripheren Nerven aus dem Wirbelkanal, durch den Muskel hindurch, in die Peripherie münden, was also durchaus auf eine Stimulation der peripheren Nerven direkt in diesem Bereich schliessen lässt. Wenn man dieses Feldbild am oberen Rand betrachtet, sieht man, dass die Stromdichte nach *cranial* steigt. Tatsächlich ist sie bei dieser Spulenposition (Zentrum L3-L4) zwischen L3 und L4 am höchsten, und zwar  $\max. 2, 27A/m^2$ . Durch die Linearität des Stimulationsstromes bei Erhöhung der Intensität, kann man auch auf andere Stromdichte, multipliziert mit dem entsprechenden Faktor, schliessen. Bei fünfzig Prozent wäre die Stromdichte in diesem Bereich bei gleicher Spulenposition  $4, 54A/m^2$ . Auch die Materialparameter des Gewebes aus Tab. 4.1 sind als linear mit der Stromstärke und nicht frequenzabhängig angenommen. Zu bedenken ist hier allerdings, dass die Ströme und Spannung bei niedrigen intensitäten von Puls zu Puls stärker schwanken als im oberen Intensitätsbereich für den von uns verwendeten Stimulator (Kap. 3.3.3). Einen Vergleich der Stromdichte mit der elektrischen Feldstärke bei Gewebeübergängen zeigt Abb. 4.8. Hier allerdings im Inneren des Wirbelkanals, beim Übergang vom Knochen in die weiße und graue Rückenmarkssubstanz. Dabei ist eine Änderung der Feldstärke von 0 V/m (unten) auf etwa 10V/m (oben), bei nur etwa 6mm Länge zu betrachten. In COMSOL konnte eine Potentialdifferenz von etwa 10mV (Abb.

4.8 von unten nach oben) festgestellt werden.

Weiters soll nun die Feldverteilung im Inneren des Wirbelkanals gezeigt werden, um auf eventuelle direkte Stimulation der Motorneuronen oder epiduralen Nervenwurzeln in der Substanz schliessen zu können. Eine komplette Darstellung der Stromdichte ist in Abbildung 4.10 zu sehen. Zwischen weißer und grauer Substanz, ungefähr im Bereich der Motorneuronen, also noch im Inneren der grauen Substanz wobei die weiße Substanz auch bereits in der Ebene schneidet (Abb. 4.9). Bei der Katze ist das ungefähr 3mm rechts von der Spulenachse ( $x=3\text{mm}$ ). Wo diese Schnittebene liegt, ist in beiden Bildern links mittig, am schmetterlingsförmigem Umriss der weißen/grauen Substanz, zusätzlich zu erkennen. Diese Feldverteilung ergibt sich wieder bei zentraler Spulenposition, 25%, zwischen L3 und L4. Der Verlauf der Feldstärke ist im Gegensatz zur Stromdichte beim Übergang von grauer zu weisser Substanz (Abb. 4.11) wieder stetig. Was in diesen Abbildungen deutlich wird ist, dass die Fokussierung in dieser Tiefe nicht unter dem Spulenzentrum stattfindet, sondern in zwei getrennten Bereichen etwa direkt unterhalb der Windungen. Eine Betrachtung der zwei Fokuspunkte aus Abbildung 4.11 lässt wieder auf eine elektrische Potenzialdifferenz schliessen. Damit würde zwischen diesen fokussierten Bereichen (Abstand etwa 50mm), betrachtet an der Oberfläche der weißen Substanz, eine statische Spannung von etwa 40mV messbar sein.



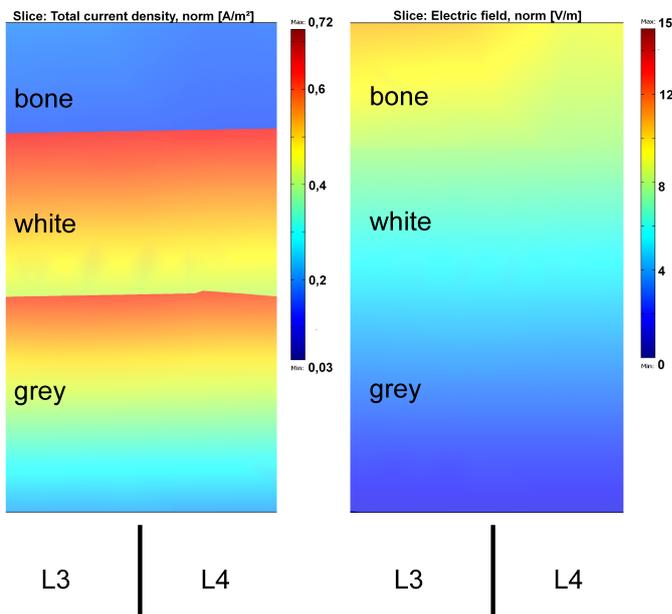
**Abbildung 4.6:** Gesamte induzierte Stromdichte  $J$  bei 25% Intensität am Stimulator, der Strom durch die Windungen beträgt damit jeweils 1961A. Hier ist die Ebene der Stromdichte bei  $x=0$  in  $A/m^2$  dargestellt. Die roten Linien zeigen die magnetische Flussdichte. Die Abstandsmarkierung zeigt das Segment L5, das in Abb.4.7 als Detail in der Draufsicht dargestellt ist.



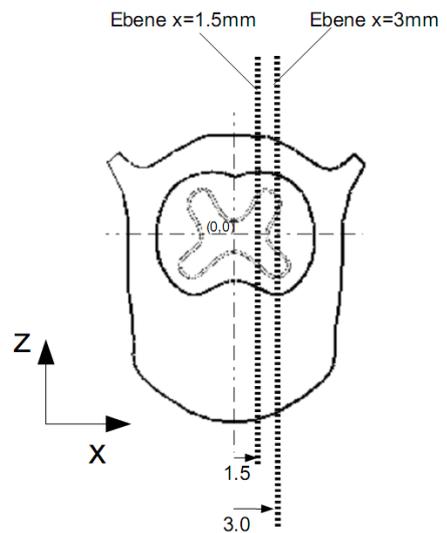
**Abbildung 4.7:** Hier ist der Ausschnitt der Stromdichte  $J$  des Wirbelsegments L5 in der Ebene  $z=0$  (Wirbelachse) dargestellt. In der Mitte Knochen, links und rechts Muskel.

### Spule lateral

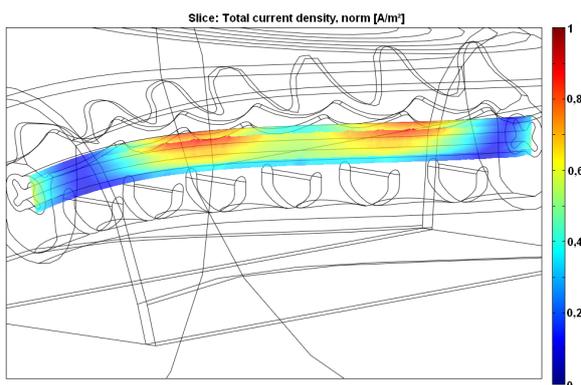
Weitere Betrachtungen ergeben sich durch die induzierten Feldgrößen wenn man die Spule nach lateral bewegt. Man verschiebt das Zentrum der Spule in den Bereich  $x$  grösser 0mm. Die Erfahrung nach magnetischen Stimulationsexperimente im *Pavlov Institut St.Petersburg* zeigte, dass bei einer leichten lateralen Verschiebung der Spule gegenüber dem Zentrum die Stimulation effektiver erfolgt. Vor allem wurde ein besseres Bewegungsmuster bei repetitiver Stimulation mit ungefähr 3Hz Stimulationsfrequenz beobachtet. Ebenfalls wurden geringere Intensitäten benötigt um erfolgreich zu stimulieren. Um dieser Beobachtung nachzugehen sollen die Veränderungen der Feldgrößen bei Bewegung der Spule nach lateral gezeigt werden. Zunächst soll wieder die weisse bzw. graue Substanz mit dem Sitz des Motorneurons betrachtet werden. Hierzu ist in Abbildung 4.12 nur die graue Substanz, mit der Schnittebene bei  $x=1.5\text{mm}$ , also etwas ausserhalb der Rückenmarksachse, dargestellt. Die Ebene ist dabei gerade noch so weit in der Mitte, dass nur die graue Substanz geschnitten wird. Eine schematische Skizze, wo sich die Ebene genau befindet, ist wieder in Abb. 4.9. Die Spulenposition war dabei immer noch über L3/L4, bei 25% Intensität, wurde jedoch jetzt im Modell nach rechts bewegt, und zwar in Schritten von jeweils 5mm. Die unterschiedlichen Positionen sind in der Abbildung dargestellt (oben: 0mm, Zentrum ; unten: 30mm lateral) Dargestellt sind die Stromdichten in dieser Schnittebene im Farbplot. Deutlich erkennbar sind wieder die beiden Fokuspunkte wie in Abb. 4.10. Im ersten Plot (Zentrum) sind nur die beiden Fokuspunkte zu erkennen. Im unteren Bereich der grauen Substanz ist die Intensität niedriger. Bewegt man jetzt die Spule nach rechts, erkennt man, dass die hohen Stromdichten etwas nach unten wandern. Bei weiterer lateraler Bewegung, kann man sogar erkennen, dass ganz auf der Unterseite der grauen Substanz, am stärksten bei 15mm, zwischen L3 und L4 die Stromdichte erhöht ist (Abb. 4.12, gestrichelter Kreis), und zwar jetzt auch weiter in der Mitte zwischen den beiden Fokuspunkten. Dieser Effekt kommt wahrscheinlich



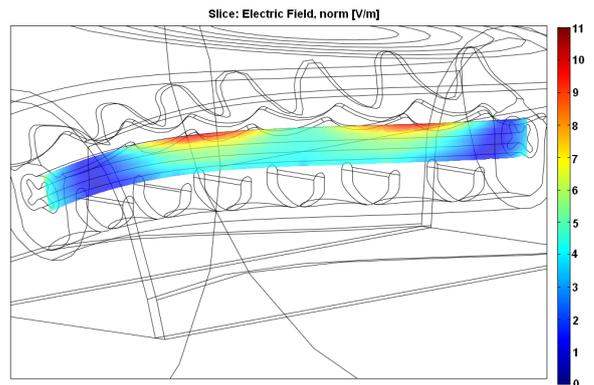
**Abbildung 4.8:** Stromdichte  $J$  (links, max.  $0,6A/m^2$ ) und elektrische Feldstärke  $E$  (rechts, max.  $10V/m$ ) beim Übergang vom Knochen (oben), der weißen Substanz (mitte), zur grauen Substanz (unten). Die Bezeichnung L3, L4 unten, soll verdeutlichen auf welcher Wirbelhöhe (Strich ist Spulenposition Zentrum) wir uns in dieser Detailansicht befinden.



**Abbildung 4.9:** Veranschaulichung der Position der Schnittebenen. Ein Farbenplot ist im Raum immer mit den entsprechenden Ebenen (Schnittebenen) dargestellt. Bei  $x=1.5mm$  liegt der Plot gerade nur in der grauen Substanz, bei  $x=3mm$  überschneidet er bereits weiße und graue Substanz.

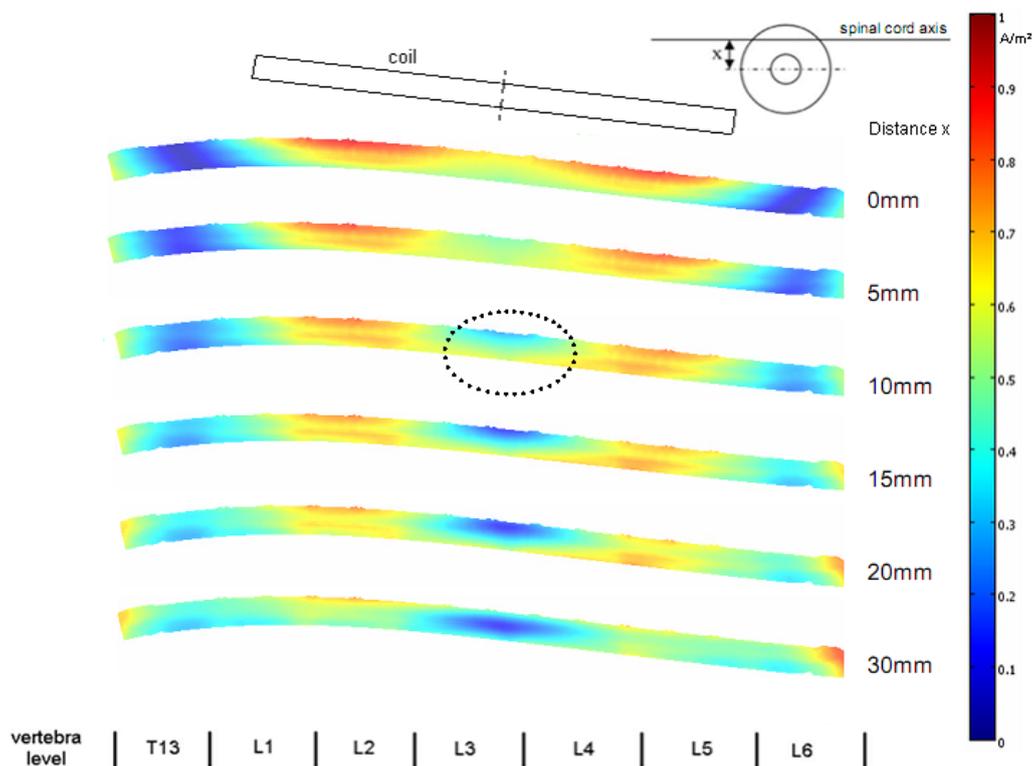


**Abbildung 4.10:** Stromdichte  $J$  in der Ebene  $x=3mm$ , 25%, in der weißen und grauen Substanz



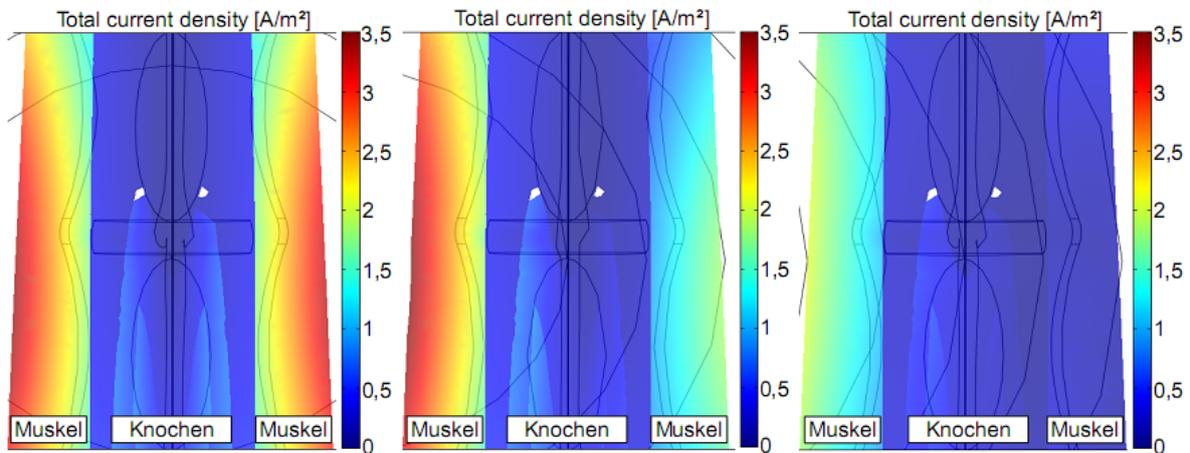
**Abbildung 4.11:** Elektrische Feldstärke  $E$  in der Ebene  $x=3mm$ , 25%, in der weissen und grauen Substanz

durch die hohe Leitfähigkeit der Bandscheiben im Gegensatz zum Knochen zustande. Die obere Knochenhülle bietet also nach diesem Ergebnis einen gewissen Abschirmungseffekt. Unten aber kann die graue Substanz, durch die Nähe zum Bandscheibenspalt, durchaus erregt werden. In dieser Position befindet sich auch das Motorneuron, von dessen Stimulation man bei eventueller direkter Erregung des Rückenmarks ausgeht. Die entstehenden Feldbilder geben den Erfahrungen bei der Stimulation also in gewisser Weise recht, indem sich erhöhte Intensitäten bei lateraler Spulenbewegung in diesem Bereich zeigen. Obwohl der schmale epidurale Spalt nicht modelliert wurde, können auf gleichem Weg auch Vorder- und Hinterwurzeln erregt werden (Abb. 2.9), nicht nur bei lateraler Spulenposition, sondern auch wie in Bild 4.10 und 4.11 bei zentraler Spulenposition. Die Erregung der Wurzeln wurde bereits bei epiduraler Elektrostimulation gezeigt, und als Auslöser für *locomotion* beschrieben [36][34]. Die bessere Erregung durch seitliche Positionierung des Spulenzentrums, ist also mit dieser Betrachtung der induzierten Feldgrößen durchaus plausibel.



**Abbildung 4.12:** Verteilung der Stromdichte bei 25% Intensität in der grauen Substanz. Dargestellt ist die Schnittebene  $x=1.5\text{mm}$  in der  $z$ - $y$ -Ansicht. Verschiedene Spulenpositionen, von der Achse des Rückenmarks weg, in 5mm Schritten. Der gepunktete Kreis zeigt ein Detail.

Ebenso wie der Effekt der lateralen Positionierung in der grauen Substanz, wird nun die Stromdichte in der Nähe der peripheren Spinalnerven, also im Muskel um die knöchernen Wirbelsegmente herum, gezeigt. Es wurde dazu jene Ansicht, mit der gleichen Schnittebene bei  $z=2\text{mm}$  in



**Abbildung 4.13:** Stromdichte im Knochen und dem umgebendem Muskel, je nach Spulenposition von rechts nach, (Bild links) 0mm lateral (Bild mitte) 15mm lateral (Bild rechts) 30mm lateral

der x-y-Ebene, wie in Abb. 4.7 hergestellt, nun jedoch bei Spulenposition  $x=0\text{mm}$ ,  $15\text{mm}$  und  $30\text{mm}$ . Die in den Muskel induzierte Stromdichte ist in Bild 4.13 gezeigt. Die Spulenposition war dabei immer noch über den Segmenten L3/L4, jedoch jetzt nach rechts bewegt. Zu sehen ist in den Bildausschnitten nun der Muskel um die Wirbelsegmente L3 (oben) und L4 (unten). Erkennbar ist die Abgrenzung durch die Zwischenwirbelscheibe in der Mitte. Es zeigt sich im Muskel zunächst die bekannten (s. Abb. 4.7) gegenüber dem Knochen erhöhten Stromdichten in  $\text{A}/\text{m}^2$ . Mit der Bewegung der Spule nach  $15\text{mm}$  lateral ist eine deutliche Ausdehnung des Bereichs, nicht jedoch des Betrages der Stromdichte, in der linken Seite des Muskel-Compartments zu erkennen (Abb. 4.13, mitte). Bei weiterer Verschiebung der Spule um insgesamt  $30\text{mm}$  (Abb. 4.13, rechts) ist auch der Betrag wesentlich schwächer. Der Bereich mit der hohen Intensität ist also, gleichzeitig mit der Spule, nach links verschoben worden. Die Verschiebung des Bereiches wird in der Abbildung 4.13 deutlich. In diesem nach links verschobenen Bereich sind auch periphere Nerven vorhanden, gänzlich ausserhalb des Rückenmarks, die bei erhöhten Stromdichten miterregt werden können, und zwar zusätzlich zu den Motorneuronen oder Nervenwurzeln im Rückenmarkskanal.

### 4.3 Experiment

Um die in Kap. 4.2.2 gezeigten Feldbereiche, und damit den ungefähren vermuteten Stimulationsort, auch in der praktischen Anwendung zu zeigen, wurden Experimente mit verschiedenen Positionen der Spule entlang des Rückenmarks durchgeführt. Die Stimulationsexperimente wurden, entsprechend dem Modell, an einer Katze durchgeführt. Der Katze ist dabei, wegen der nichtinvasiven Technik kein körperlicher Schaden zugefügt worden. Lediglich die monopolaren Nadelelektroden zur Messung der motorisch evozierten Potenzial mussten gesetzt werden. Oberflächenlektroden waren hier nicht möglich. Nach dem Experiment wurden die Nadelelektroden allerdings entfernt und die Katze war wohlauf. In einem entsprechenden Aufbau im *Pavlov In-*



**Abbildung 4.14:** Magnetstimulator, *Neurosoft*, Typ Neuro MS

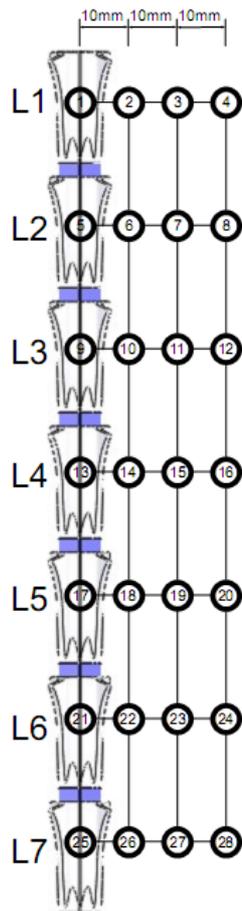
*stitut St.Petersburg, Laboratory of Motion* war es möglich, die Katze in einem mantelartigem Gurt so zu positionieren, das man die Stimulationsimpulse an entsprechender Stelle setzen konnte. Es wurde auch Magnetstimulationen an unterschiedlichen Positionen entlang des lumbalen Rückenmarks an einer Gruppe von drei freiwilligen Studenten der *Veliki Luki Sports State University, Veliki Luki, Russia* wie in der Arbeit von Y. Gerasimenko et al. [18] durchgeführt. In diesen Experimenten wurden auch die Bewegungsmuster bei repetitiver Stimulation gezeigt [18]. Hier wurden zur Aufzeichnung Oberflächen Elektroden verwendet, die Ergebnisse sind in dieser Arbeit, da die Berechnung für Katzen erfolgte, nicht aufgeführt.

#### 4.3.1 Versuchsaufbau und Durchführung

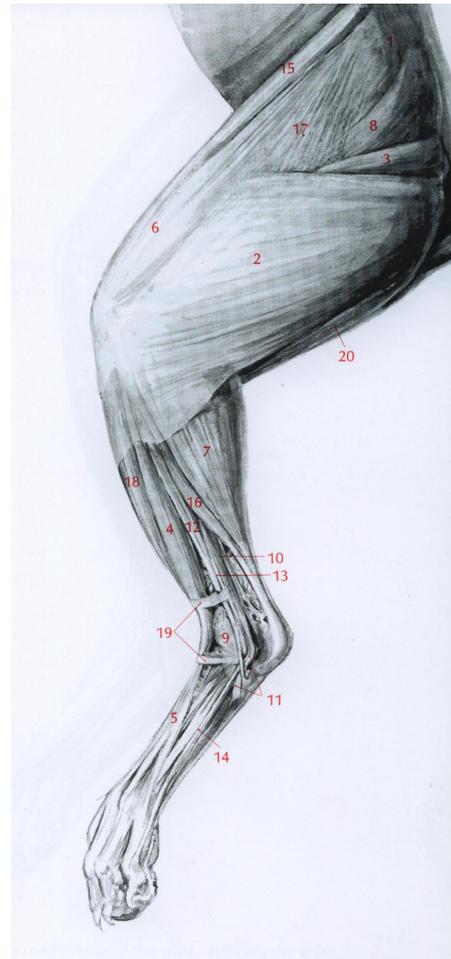
Die Positionen der Ableitelektroden an den entsprechenden Muskeln, der verwendete Magnetstimulator, sowie die technische Einrichtung zur Aufzeichnung der evozierten Potenziale, wird in folgendem Abschnitt beschrieben. Zur Magnetstimulation wurde der bereits in Kap. 3.3.2 beschriebene Magnetstimulator der Firma *Neurosoft* verwendet (Abb. 4.14). Die dort ebenfalls beschriebene Stimulationsspule hatte einen Aussendurchmesser von 95mm bei 6 Windungen. Die Stimulationspulse wurden lediglich im *single-shot* Betrieb durchgeführt. Die Spule wurde dabei immer mit der Seite A nach oben plaziert, was einen Stromrichtung nach Abb. 3.18 bedeutet. Die Ableitung wurde mit Nadelelektroden nach der *belly-tendon* Methode durchgeführt. Die Signale wurden mit einem Differenzverstärker (*Differential System*, [38]) verstärkt (x100) und zusätzlich mit einem Hochpass mit 20Hz und einem Tiefpass mit 500Hz Grenzfrequenz gefiltert, um die S/N-Ratio möglichst zu optimieren [38]. Die Signale wurden über eine *National Instruments-A/D*-Karte mit einer Abtastfrequenz von 2kHz in LabView aufgezeichnet und verarbeitet. In Tabelle 4.2 sind die Bezeichnungen der Muskeln aufgeführt, von denen in den entsprechenden Kanälen, die motorisch evozierten Potenziale aufgezeichnet wurden. In der schematischen Abb. 4.15 sind die Positionen der Stimulationsspule (jew. Mittelpunkt) aufgelistet. Es wurde über jedem lumbalen Wirbelelement (L1-L7) aufgezeichnet. Über jedem Element wurde die Spule in Schritten von 10mm lateral bewegt, also 0-10-20-30mm. Die Intensitäten wurden an jeder Position in der Reihenfolge 10 – 20 – 30 – 40 – 50% eingestellt. Bei jeder Intensität und jeder Position wurden drei Pulse manuell ausgelöst.

#### 4.3.2 Resultierende motorisch evozierte Potenziale

Die Antworten der aufgezeichneten Muskeln waren von sehr unterschiedlicher Qualität. Die Muskelantwort des *semitendinosus* war nicht auswählbar, da sehr verrauscht und mit keiner eindeutigen Nulllinie. Auch das Stimulationsartefakt war hier nicht eindeutig von der Muskelantwort



**Abbildung 4.15:** Darstellung der unterschiedlichen Positionen des Spulenmittelpunkts entlang des lumbalen Rückenmarks. An jedem Punkt wurden drei manuelle Stimulationspulse bei jeder Intensität ausgeführt. Nummerierte Positionen 1-28. Raster rechts vom Wirbelkanal.



**Abbildung 4.16:** Muskeln am Hinterlauf der Katze, links. Zur Messung verwendet: 2) biceps femoris 7) gastrocnemius 18) tibialis anterior 20) semitendinosus, jeweils links und rechts.

Kanal	Muskel
1	semitendinosus rechts
2	biceps femoris rechts
3	tibialis anterior rechts
4	gastrocnemius rechts
5	semitendinosus links
6	biceps femoris links
7	tibialis anterior links
8	gastrocnemius links

**Tabelle 4.2:** Aufgezeichnete Muskeln am Hinterlauf der Katze. Die Elektroden wurden jeweils am Muskelbauch und am Muskelansatz gesetzt

abzugrenzen. Ein erneutes Setzen der Nadelektroden bewirkte keine Besserung, weshalb dieser Muskel zur weiteren Interpretation nicht verwendet wurde. Ein anderer Kanal, der *tibialis anterior links*, zeigte keine Antwort, sondern nur die Stimulationspulse (Artefakt) selbst. Deshalb wurde dieser Kanal auch zur Detektion des Pulstimings verwendet. *Biceps, Gastrocnemius* und *tibialis anterior links* zeigten besser interpretierbare Muskelantworten, auch wenn der eine oder andere Zeitverlauf nach der Stimulation von schlechter Qualität war, was eine Bildung des Durchschnittswertes erschwerte. Solche Ausreisser, wenn Sie vorkamen, sind in den Ergebnissen getrennt beschrieben. Eine typische Potenzialantwort der Kanäle ohne *semitendinosus* nach einem Puls mit der Intensität 30%, an der zentralen Position über L2 (Nr.5) zeigt Abb.4.17. Die Antwortamplitude wird als der erste Spitzenwert nach der Latenzzeit definiert (s. Abb. 4.17, Markierung 3) und sind auch in weiteren Abbildungen markiert.

### Amplitudenerhöhung bei Intensitätssteigerung

Die Stimulation bei einer Intensität von nur 10% zeigte noch keine motorisch evozierten Potenziale. Erst ab 20% waren die ersten Antworten, jedoch unregelmässig, zu erkennen. Bei einer Intensität von 30% war die Stimulation in allen Kanälen sichtbar. Das bedeutet, zwischen 20% und 30% Intensität beginnt die Stimulation bei der Katze, mit einer Rundspule und dem verwendeten Stimulator. Die Stromstärke in der Spule ist dabei 1568A-2353A. Das entspricht einer magnetischen Flussdichte im Spulenzentrum von 0.21T-0.31T bei 6mm Abstand zur Körperoberfläche und 6 Windungen. Wie zu erwarten, steigt die Amplitude der Muskelsummenantwort mit steigender Intensität da mehr motorische Nerven angeregt werden (Abb. 4.18,4.19). Am deutlichsten zeigt sich dies beim Vergleich zwischen 20% und 30%, die Amplitude bei 40% und 50% hingegen steigen nicht mehr wesentlich an (supramaximale Stimulation). Die Antworten bei 50% waren insgesamt sehr unklar. Das Signal war oft, wahrscheinlich durch die Miterregung der tiefliegenden Muskeln durch die erhöhte Stimulationsstärke [32][57], nicht ausreichend interpretierbar. Das Artefakt am Beginn war hier sehr gross, meist bei 40 und 50%. Das Problem der Miterregung stellt sich erneut im nächsten Abschnitt, beim Wechsel der Wirbelsegmente. Bei den unteren Segmenten der Katze erfolgt die Stimulation sehr nahe am Zielmuskel, womit dieser direkt und nicht über die Nervenbahn erregt werden kann.

## Amplitudenerhöhung je nach Wirbelsegment

Bei unterschiedlichen Positionen entlang der Rückenmarksegmente (L1-L7), zunächst nur bei Stimulation im Zentrum (Nr.1,5,9,13,17,21,25; Abb. 4.15), steigt die durchschnittliche Antwortamplitude ebenfalls. Hier wurde kein Mittelwert der Signalverläufe gebildet, da ein paar Muskelantworten sehr fehlerhaft waren. Es handelt sich hier also um die Antwort eines einzelnen Pulses, die damit wenig repräsentativ ist. Betrachtet wird hier zunächst wieder der *musculus biceps femoris* (Abb. 4.20). Am stärksten ist die Antwort über dem Segment L6,L7, dort, wo auch die meisten motorischen Nervenfasern verlaufen (siehe Abb. 2.11, *nervus femoris*). Ab dem Segment L5 ist die Amplitude der Antwort jedoch schwer vom Stimulationsartefakt abzugrenzen, da eigentlich direkt über dem Muskel, *biceps femoris*, stimuliert wird, also sich das Problem der direkten Muskelerregung durch das Magnetfeld wieder ergibt. Gleicher Effekt ergibt sich auch beim Kanal *gastrocnemius right* der direkt unter dem Bizeps verläuft. Beim weiter entfernt vom Rückrat gelegenen Muskel *tibialis anterior right* steigen die Amplituden jedoch eindeutiger bis hin zu L6 (Abb. 4.21). Aus obigem Grund, dass eindeutige Muskelantworten erst ab 20 – 30% Intensität zustande kommen, wurde für die Intensität hier 30% gewählt.

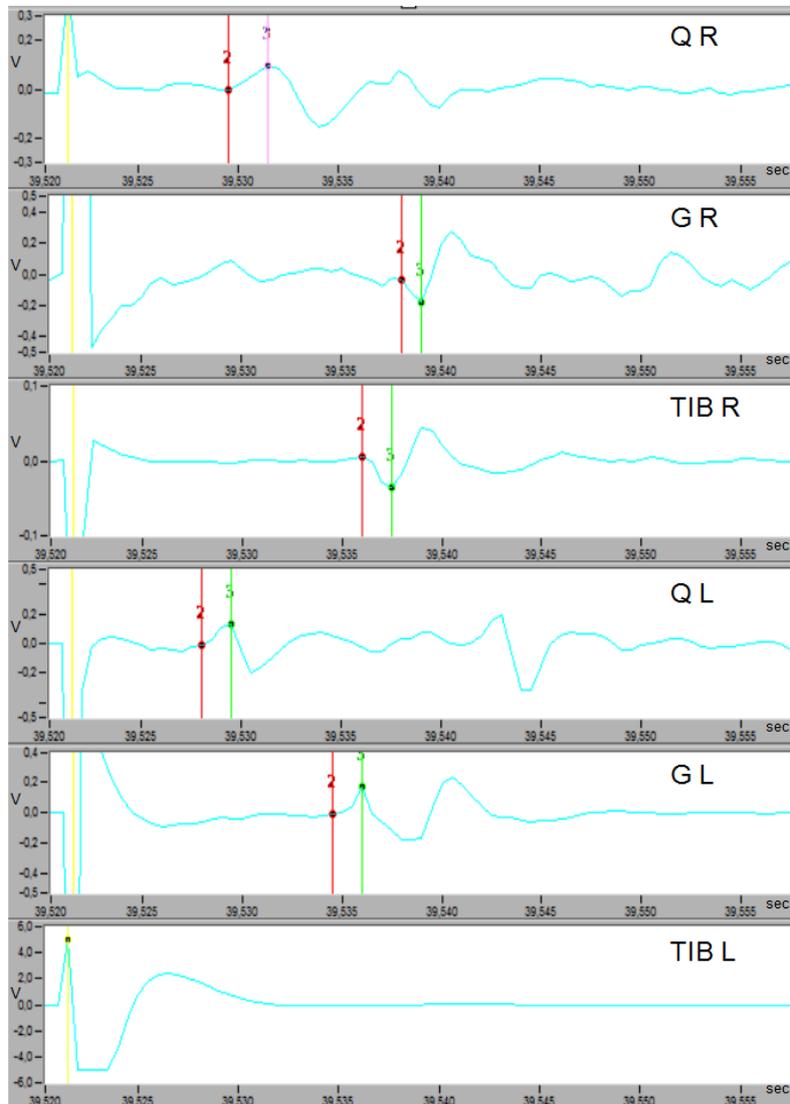
## Amplituden und Latenzen bei lateraler Positionierung

Da die Stimulation über dem Wirbelsegment L6 wegen der Miterregung also nicht sehr aussagekräftig ist, wurde bei der Untersuchung der lateralen Positionen des Rückenmarks die Position über L4 und die über L1, jeweils 10mm verschoben nach lateral (Nr. 1,2,3,4,13,14,15,16; Abb. 4.15) dargestellt. Für diese Darstellung wurde der Mittelwert aus drei an jedem Punkt ausgeführten Stimulationen gebildet. Das evozierte Potenzial erscheint durch die Summation eher glatter. Die Mittelwertbildung war hier allerdings möglich, da es bei der Messung über L1 und L4 keine Ausreißer in der Signalform gab. Somit ist das Antwortpotenzial auch aussagekräftiger und kann genauer betrachtet werden. Als Muskel wird erneut der *biceps femoris right* herangezogen, da dieser die klarsten Signale lieferte. In der Abbildung 4.22 ist die Positionierung über L4 und in der Abbildung 4.23 über L1 gezeigt. Bei der Stimulation über L4 zeigt sich zunächst eine gleichbleibende Amplitude bei Bewegung der Spule nach rechts. Lediglich eine leichte Abschwächung bei 30mm ist zu erkennen. Bei der Stimulation über L1 hingegen zeigt sich eine deutliche Abschwächung bei Bewegung der Spule nach lateral. Die Latenz verlängert sich hier sogar. Der Effekt dass die Amplitude über 4 gleich bleibt ist eventuell auf den Nervenast des *nervus femoralis*,(s. Abb.2.11, Nr.4) über L4 zurückzuführen. Dieser zweigt weit und mit vielen Fasern in die laterale Richtung. Und die Spinalnerven über L4 (Abb.2.11, Nr. 12(4)) zweigen bereits direkt in den Bereich des *nervus femoralis*. Bei L1 hingegen ist diese Verzweigung nicht vorhanden, und der Ast ist nicht so weit seitlich ausgedehnt. Bei lateraler Positionierung wird das Signal somit geschwächt.

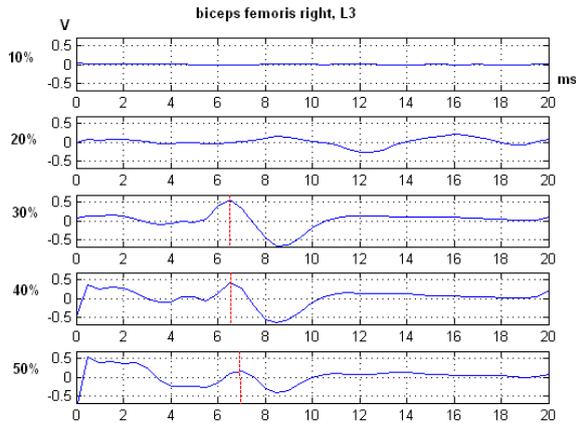
## Spätantwort

Zusätzlich zu den gezeigten ersten evozierten Potenzialen tritt auch noch eine eindeutig später folgende Antwort mit kleinerer Amplitude auf. Vor allem beim *biceps femoris* ist diese eindeutig, und beim *tibialis anterior right*, schlechter aber doch, identifizierbar (Abb. 4.24). Eine in Frage kommende klassische F-Welle (*following wave*) kommt durch die Erregung des Axons in beide Richtungen zustande. Bei der Erregung in Richtung des Axonhügels, kommt es durch

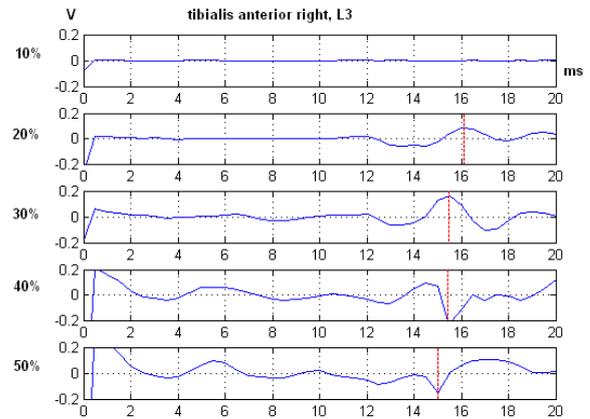
die Erregung zu einer erneuten Aussendung eines Aktionspotenzials [7]. Die Amplitude des *late response* ist allerdings zu gross, als das es sich um eine klassische F-Welle handelt. Beim *biceps femoris* traten die Späetantworten mitunter mehrfach auf, immer mit einer ähnlichen Zeitspanne. Die Latenz der Mehrfachantworten ist ungefähr 30ms, was einer Frequenz von cirka 30Hz entspricht. Vielmehr liegt also die Vermutung nahe, dass sich, durch die ständige Reflexion zum Motorneuron im Rückenmark, eine polysynaptische Antwort zeigt [19], wie bei epiduraler elektrischer Stimulation im Rückenmark. Bei polysynaptischen Antworten handelt es sich um einen Reflex der über mehrere Interneuronen im Rückenmark erfolgt. So wird zum Beispiel über die sensorische Information eines Wirbelsegments ein motorischer Nerv eines anderen Wirbelsegments erregt. Gerasimenko et. al. beschreibt die Mehrfachantworten als *Early response ER*, *Middle response MR* und *Late response LR*. „We propose that the ER is a direct motor response. The MR showed the neurophysiological properties of a monosynaptic reflex, whereas the LR involved a polysynaptic reflex pathway through which motorneurons were activated.“[19] Die Mehrfachantworten treten also sowohl bei epiduraler als auch bei magnetischer Stimulation auf. Die mehrfach auftretenden Antworten gelten als Grundlage für die Möglichkeit mit magnetischen Stimulationspulsen nicht nur einzelne Muskelzuckungen, sondern auch rhythmische Bewegungen wie *stepping*, über die im Netzwerk des Rückenmarks zusammengeschalteten sensorischen und motorischen Nervensignale, zu generieren.



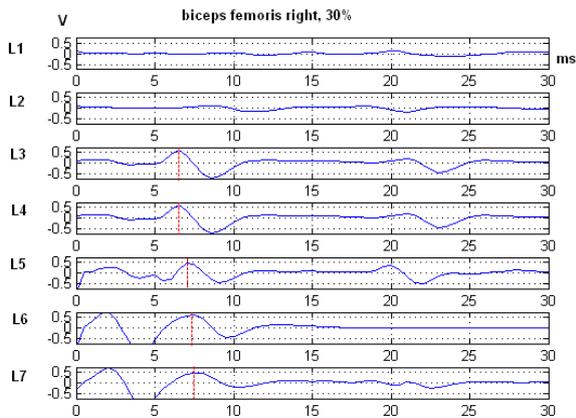
**Abbildung 4.17:** Zeitverlauf der Kanäle nach Stimulation mit 30% über dem Wirbelsegment L2, Spulenposition Zentrum. Markierungen: gelb ist der Zeitpunkt des Stimulationspulses, rot (2) der Beginn der Antwort(Latenz), grün (3) die Amplitude der Antwort. Es sind nur die ersten Antworten nach dem Stimulationspuls markiert. Die Amplitudenskalisierung [V] ist von Kanal zu Kanal verschieden, die Zeitskalierung gleich [s]. Der letzte Kanal, *tibialis anterior left*, zeigt nur ein Stimulationsartefakt ohne Muskelantwort.



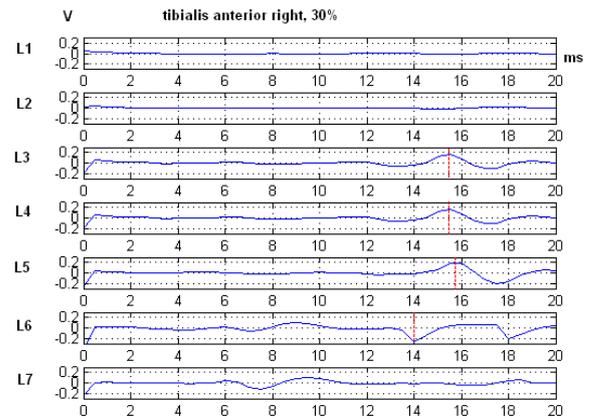
**Abbildung 4.18:** Zeitverlauf am *biceps femoris* rechts bei unterschiedlicher Intensität, Spulenposition zentral über L3 (Nr.9, Abb. 4.15). Latenz ist in etwa 6ms. Intensität 10 – 50% von oben nach unten, Antwort erfolgt erst zw. 20 und 30%. Weitere Feldstärke bringt keine Amplitudenerhöhung.



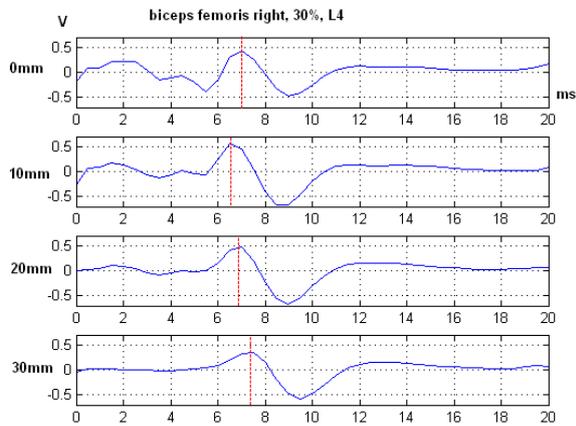
**Abbildung 4.19:** Zeitverlauf am *tibialis anterior* rechts bei unterschiedlicher Intensität, Spulenposition zentral über L3 (Nr.9, Abb. 4.15). Latenz etwa 14ms, ist weiter entfernt von Rückenmark, siehe 4.16. Die Amplituden verhalten sich wie in 4.18



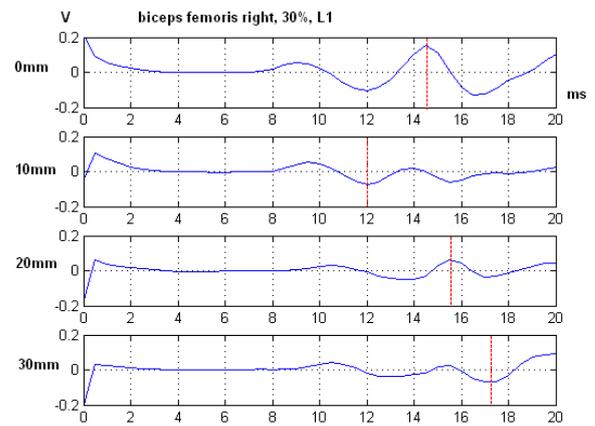
**Abbildung 4.20:** Zeitverlauf am *biceps femoris* right an unterschiedlichen Wirbelsegmenten, Intensität 30%, Wirbelsegmente L1-L7 von oben nach unten, stimuliert bei zentraler Spulenposition. Die starken Erhöhungen am Beginn der Antwort bei L6, L7 sind auf direkte Muskeleerregung durch das Magnetfeld zurückzuführen



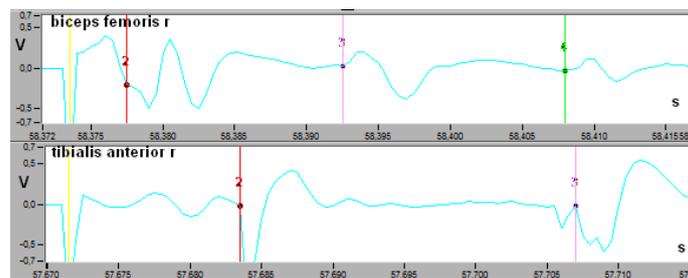
**Abbildung 4.21:** Zeitverlauf am *tibialis anterior* right an unterschiedlichen Wirbelsegmenten, Intensität 30%, Wirbelsegmente L1-L7 von oben nach unten, stimuliert bei zentraler Spulenposition. Die Amplitude der Antwort steigt bis zu L6 hin, direkte Muskeleerregung durch den Stimulationspuls am Beginn der Antwort findet hier wegen der grösseren Entfernung zur Spule nicht statt.



**Abbildung 4.22:** Zeitverlauf des *biceps femoris right* bei unterschiedlich lateraler Position, Intensität 30%, Wirbelsegment L4, oben zentral, unten 30mm lateral. Die Amplitude bleibt unverändert, lediglich eine leichte Abschwächung bei 30mm ist zu erkennen.



**Abbildung 4.23:** Zeitverlauf des *biceps femoris right* bei unterschiedlich lateraler Position, Intensität 30%, Wirbelsegmente L1, oben zentral, unten 30mm lateral. Die Amplitude wird ausserhalb des Zentrums deutlich schwächer.



**Abbildung 4.24:** Späetantwort am *biceps femoris right* und *tibialis anterior right*, Intensität 40%, L4 zentral (Nr.13); Marker: gelb ist der Stimulationszeitpunkt, rot (2) erste Antwort, violett (3) Späetantwort, gruen (4) weitere Späetantwort.

# 5 Diskussion

## 5.1 Allgemein

Die zusammengefassten Grundlagen der Magnetstimulation in Kapitel 3, die sowohl im Kortex als auch im Rückenmark ihre Gültigkeit haben, boten einen Überblick um an die Fragestellung der Feldgrößenverteilung überhaupt heranzutreten. Nur durch die Charakterisierung des RLC-Schwingkreises bei handelsüblichen Stimulatoren, war die Spule als Stimulationsquelle für das Modell in Kapitel 4 richtig einzubinden. Weiters konnten über die Charakterisierung des bestehenden Stimulators die Simulationsgrößen so gesetzt werden, dass sie in Modell und Experiment übereinstimmen. Ohne etwa zumindest die Periodendauer des Stimulators zu erfassen, wäre eine Aussage zur Induktion über das Induktionsgesetz nicht möglich gewesen. Um die tatsächlich spiralförmige Spule mit einer Anordnung kreisförmiger Leiterelemente in die Simulation einzubinden war auch die Herleitung in 3.3.3 notwendig. In dieser Herleitung wurde allerdings der Einfluss der Leitung vom Spulenkabel in die Mitte der Spule nicht beachtet. Dieser gerade Leiterabschnitt, mit der selben Stromstärke wie die Spiralspule, verändert das Feldbild der magnetischen Flussdichte vermutlich etwas, weshalb die in 3.3.3 dargestellten Flussdichteverteilungen möglicherweise anzupassen wären. Die berechneten Amplituden in 3.14 wären unter diesem Einfluss nicht symmetrisch. Die Lokalisierung des Stimulationsortes fand in dieser Arbeit nur durch die Feldbilder und Intensitäten an bestimmten Orten statt. Es können damit keine genauen Aussagen zum Stimulationsort am Axon oder Neuron getroffen (Abschnitt 3.2.2) werden. Die Bereiche mit fokussierter Intensität kann man allerdings, mit den Ausführungen in Kap. 3.2.2, durchaus als Stimulationsorte in Betracht ziehen.

## 5.2 Stromdichten und Feldstärken im Modell

Die Diskussion über induzierte Feldgrößen beginnt bereits bei der Modellbildung. Die konstruierte Gewebestruktur hat zum Beispiel keine Variation im Durchmesser des Wirbelkanals. Die Rückenmarkssubstanz hat aber entlang ihrer Länge zwei deutliche Verdickungen. Weiters ist die obere, durchgehende Knochenstruktur (ohne Bandscheiben) kein homogenes Gewebe, sondern weist vielmehr verzahnungsartige Verbindungen zwischen den Wirbelsegmenten auf. In diesem Bereich entspringen unter anderem auch die Rückenmarkswurzeln zu den peripheren Ästen (aus den Löchern des *intervertebral foramen*). Auch der umgebende Muskel ist keine homogene Muskelfaser mit der gleichen Leitfähigkeit.

### 5.2.1 Lokalisierung der Stimulation

Nur wegen drei der oben erwähnten geometrisch anatomischen Details ist ersichtlich, dass auf keine absoluten Werte der elektrischen Feldstärke geschlossen werden kann. Vielmehr soll die Simulation eine Vorstellung geben wie das Feldbild qualitativ aussieht. Durchaus kann etwa

im Bereich zwischen den Wirbelkanälen die Leitfähigkeit gegenüber dem Knochen stark erhöht sein. Es wird auch davon ausgegangen, dass in diesem *foramen* die Stimulation aufgrund der erhöhten Stromdichte und der hohen Divergenz der Feldstärke beim Austritt des Nervs aus der Knochensubstanz stattfindet. Der Stromdichteverlauf im Muskel lässt dies aber auch im Modell vermuten (Abb. 4.13). Obwohl die Amplitude der Feldstärke bei lateraler Positionierung hier nicht erhöht ist, geht der Fokus weiter nach rechts, wodurch eine Stimulation peripherer Nerven noch weiter entfernt von der Knochenstruktur, z.B. im Muskel selbst oder dem als Körpergewebe modelliertem Volumen, durchaus möglich ist. Die Stimulation der Spinalnerven beim Austritt aus der knöchernen Struktur in den Muskel ist wegen der hohen Divergenz der Feldstärke beim Austritt des Nervs aus der Knochenhülle wahrscheinlich. Dies kann aber nicht der einzige Stimulationsort sein. So zeigte bereits Ugawa et al. [58] dass es möglich ist Neuronen auch innerhalb des Rückenmarks, den *central motor pathways*, zu stimulieren. Allerdings verwendete er eine fokussierendere Doppelspule im Bereich der Halswirbel. Dennoch zeigt sich auch bei der Rundspule ein Stromdichtefokus in der grauen Substanz. Die Amplituden sind freilich sehr gering. Die Änderung der Feldstärke jedoch wieder hoch, wenn man sich die fokussierenden Bereiche direkt unter der Spule ansieht (4.12) und mit der Stromdichte in der Mitte vergleicht. Auch das in dieser Abbildung erkennbare Detail (4.12, Kreis gestrichelt) an der Unterseite der grauen Substanz bei lateraler Bewegung ist beachtenswert. Bewegt man die Spule weiter nach rechts, wird auch an der Unterseite der grauen Substanz die Intensität höher. Bei zentraler Position ist hier nur eine sehr geringe Stromdichte vorhanden, und die hohen Stromdichten an der Oberseite der grauen Substanz. Hier kann eine Stimulation durchaus stattfinden, was sogar, aufgrund der Höhe der Intensitätszunahme in der grauen Substanz, eine direkte Stimulation des Motorneurons und nicht nur der Wurzeln bedeuten kann.

## 5.2.2 Einschränkende Faktoren

Neben der bereits erwähnten geometrisch anatomischen Näherung und der Annahme einer homogenen Struktur, ist eine weitere Einschränkung die der verwendeten Materialparameter. Reale Biomaterialien sind keine homogene Substanz mit einer konstanten und genau je nach Gewebetyp differenzierbaren Leitfähigkeit. Weiters ist die direkte Stimulation der *central motor pathways* beim Menschen sicher schwieriger als bei der Katze. Die Abstände von der Oberfläche hin zum Wirbelkanal sind beim Menschen weit größer, und somit sind höhere Stromstärken nötig. Die Amplituden zur Erregung eines bereits willkürlich vorerregten Muskels sind ebenfalls niedriger als ohne. Bei der Katze kann man das leider nicht beeinflussen. Insgesamt sind also alle Felddarstellungen nur eine Näherung und eine Veranschaulichung.

## 5.3 Zusammenhänge zwischen Modell und Experiment

Eine klare Aussage liefert die zur Stimulation benötigte Intensität. Erst ab 20 – 30% am Stimulator wurden Antworten gemessen, was auch die Felddarstellungen in der Simulation bei 25% Stimulationsstrom veranlasste. Es ist somit ersichtlich, dass erst ab diesen Intensitäten die Stimulation erfolgen kann. Es wurden hier maximale Stromdichten von  $1A/m^2$  im Rückenmark selbst und etwa  $3,5A/m^2$  im umgebenden Muskel simuliert. Für die elektrische Feldstärke kann man diese Leitfähigkeiten, je nach Gewebe, durch Division der Leitfähigkeit aus der Stromdichte berechnen, was für die elektrische Feldstärke  $7,9V/m$  in der grauen Substanz und  $26,9V/m$  im

Muskel ergibt. Die zweite Aussage aus dem Experiment, nämlich die Änderung der Amplituden mit dem Wirbelsegment, hängt hauptsächlich mit der Änderung der Geometrie und der Position (Abb. 2.11) zusammen. Es ist einleuchtend, dass bei relativ grossen Fokusbereichen der Intensität wie in Abbildung 4.9 und 4.13 nicht nur einzelne Nervenfasern erregt werden, sondern ganze Gruppen in diesem Bereich. Vergleicht man den rot-orangen Bereich aus Abbildung 4.13 mit der Abbildung 2.11, so ist ersichtlich, dass in den Intensitätsspotspots im Muskel überall ein Teilast des *nervus femoralis* aus dem Rückenmark entspringt. Somit werden immer Teile des *nervus femoralis* angeregt. Bei den Elementen L1/L2 ist das nicht der Fall. Beim *biceps femoris* war das Ergebniss der Intensitätssteigerung je nach Wirbelsegment am deutlichsten. Für die laterale Positionierung der Spule konnte in der Berechnung bereits die Verschiebung des Fokus mit der Spule Abb. 4.13 und die Entstehung höherer Intensitäten im unteren Bereich der grauen Substanz Abb. 4.9 gezeigt werden. Die Erfahrungen früherer Experimenten, die eine Steigerung der Muskelkontraktion bei seitlicher Verschiebung zeigten, konnte bei diesem Experiment jedoch nicht nachvollzogen werden. Über L4 blieb die Amplitude gleich, über L1 sank sie sogar. Lediglich die eventuelle direkte Erregung des Motorneurons kann durch die Berechnung Abb. 4.9 nachvollzogen werden, was auch das bessere *stepping* bei repetitiver Stimulation und lateraler Spulenposition erklären würde. Zuletzt sind noch die Mehrfachantworten aus dem Experiment zu beachten. Aus der Berechnung kann kein Anhaltspunkt dafür gefunden werden. Da sie aber im Experiment eindeutig sind, kann man von der Erregung der Nervenwurzeln im Wirbelkanal oder direkt der Rückenmarkssubstanz ausgehen. Mit einer *single-shot* Erregung können die anschließend mehrfach auftretenden Antworten nur durch Bahnen in der spinalen Substanz oder Reflexen im Bereich der Nervenwurzeln erklärt werden. Die Stimulation rein peripherer Nerven wäre hier widersprüchlich. Lediglich das Auftreten einer einzigen zusätzlichen Antwort, der F-Welle, wäre plausibel.

## 5.4 Möglichkeiten in der Anwendung

Im Magazin *Nature Neuroscience* wurde bereits eine von der internationalen Presse und dem Fernsehen viel beachtete Publikation veröffentlicht [9]. Das Team bestand dabei aus Wissenschaftlern von Zürich(ETH), Los Angeles (UCLA) und St.Petersburg (Pavlov Institut). In dieser Arbeit geht es um die Fähigkeit gelähmter Ratten, wieder zu laufen (*induced locomotion*), und zwar durch epidurale Rückenmarksstimulation an gezielten Position unterhalb des durchtrennten Rückenmarks. Könnte man die Elektrostimulation nun durch magnetische Stimulation ersetzen, wäre das ein weiterer Durchbruch in der Behandlung von *spinal diseases*. Dazu muss allerdings der Stimulationsort sehr genau bekannt sein. Arbeiten wie diese helfen unter anderem den Forschern, in meinem Team in den USA und Russland, zuerst die Ausbreitung der elektromagnetischen Felder bei gewissen Spulen und Geräten zu verstehen. Nur so kann auf den Ort der Stimulation geschlossen werden. In einer Gruppe von Studenten wurde die Magnetstimulation am Rückenmark auch schon erfolgreich gezeigt [18], der Stimulationsort an sich war dabei aber unklar. Durchaus vorstellbar wäre für mich auch die Anwendung der Magnetstimulation mit einer automaticshen Modellbildung moderner MR-Daten. Die Berechnung kann mit gezielten Lösungsalgorithmen und modernen Mehrkernsystemen, z.Bsp mit *Multilevel-Modellierung*, schneller und detaillierter erfolgen. Bei dieser Modellierung findet man zuerst Lösungen für das makroskopische Feldbild. In einem anderen Rechenprozess kann die makroskopische Lösung dann für die Lösung der detaillierteren mikroskopischen Modells verwendet werden. Moderne

Positionssensoren, wie sie bereits mehrfach in Mobiltelefonen Anwendung finden, könnten zum Bestimmen der relativen Spulenposition verwendet werden. Um schnelle Lösungen zu erhalten, die das zu erwartende Feldbild nur aufgrund der Spulenposition darstellen, müssen die Modelle nicht die hohe räumliche Auflösung haben. Hat man den groben Stimulationsbereich gefunden, kann der Puls ausgelöst werden. Anschließend kann eine genauere Intensitätsverteilung berechnet, und mit den motorisch evozierten Potenzialen verglichen werden.

## 5.5 Schlussfolgerung

Die Identifizierung des genauen Stimulationsortes ist, wie zu erwarten war, nicht detailliert möglich gewesen. Vielmehr konnte durch die Simulation, verknüpft mit dem Experiment, ein besseres Verständniss für die induzierten Felder bei Stimulation des Rückenmarks gefunden werden. Auch ein paar Positionierungseffekte konnten geklärt werden. Durch die Charakterisierung und Berechnung der vom Stimulator erzeugten magnetischen Flussdichte ist der Weg nun offen für neue Erkenntnisse bei Stimulationen mit diesem Gerät. Andere Magnetstimulatoren unterscheiden sich nicht wesentlich. Mit den berechneten Intensitäten hat man auch gewisse Anhaltspunkte, wann eine Stimulation erfolgreich sein kann, und wo die Fokuspunkte der Feldstärke sind. Auch die von den Herstellern der Stimulatoren angegebenen Feldstärken in Tesla sind nur in unmittelbarer Spulennähe erreichbar. In manchen Arbeiten zu durchgeführter Magnetstimulation findet man dann diese Tesla-Werte, ein Wert der tatsächlich induzierten Feldstärke fehlt meistens. Mit dieser Arbeit wurden diese Aussagen möglich, wenn man auch die geometrisch anatomischen Details nur als vereinfachtes Modell betrachten kann. Die Bildung eines Modells, das den Verlauf der Axone, und somit die direkte Stimulation durch Divergenz der Feldstärke zeigt, hat leider die verfügbaren Hardwarekapazitäten gleich bei der Modellbildung gesprengt. Auch detaillierte Bilder, für zum Beispiel Nervenfasern, fehlten mir. Mit einer effizienteren Berechnungsmethode, z.B. der Multilevel-Modellierung, besserer Aufbereitung der Netzdaten und modernen Prozessoren ist dies aber sicher möglich.

# Literaturverzeichnis

- [1] Internationale Stiftung für Forschung in Paraplegie, Aufbau des Rückenmarks auf zellulärer und funktionaler Ebene, [www.ifp-zh.ch/typo3temp/pics/d79ef0aa7b.jpg](http://www.ifp-zh.ch/typo3temp/pics/d79ef0aa7b.jpg), Mai 2010.
- [2] Columbia University Medical Center, <http://www.columbianeurosurgery.org/conditions/spinal-tumors>, July 2010.
- [3] P. J. Basser and B. J. Roth. Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput*, 29(3):261–268, May 1991.
- [4] Peter Berlit. *Basiswissen Neurologie*. Springer Medizin Verlag, 5th edition, 2007.
- [5] E. C. Burdette, F. L. Cain, and J. Seals. In vivo probe measurement technique for determining dielectric properties at vhf through microwave frequencies. 28(4):414–427, 1980.
- [6] Gulgun Kayalioglu Charles Watson, George Paxinos. *The Spinal Cord, A Christopher and Dana Reef Foundation text and atlas*. Elsevier, 2009.
- [7] Bastian Conrad Christian Bischoff, Wilhelm J. Schulte-Mattler. *Das EMG-Buch*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2nd edition, 2005.
- [8] COMSOL AG. *Comsol Multiphysics Reference Guide*, 3.5a edition, November 2008.
- [9] Grégoire Courtine, Yury Gerasimenko, Rubia van den Brand, Aileen Yew, Pavel Musienko, Hui Zhong, Bingbing Song, Yan Ao, Ronaldo M Ichiyama, Igor Lavrov, Roland R Roy, Michael V Sofroniew, and V. Reggie Edgerton. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci*, 12(10):1333–1342, Oct 2009.
- [10] d’Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequences. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 3:450–457, 1896.
- [11] I. Yu Dorofeev, V. D. Avelev, N. A. Shcherbakova, and Yu P Gerasimenko. The role of cutaneous afferents in controlling locomotion evoked by epidural stimulation of the spinal cord in decerebrate cats. *Neurosci Behav Physiol*, 38(7):695–701, Sep 2008.
- [12] Thomas M. Jessell Eric R. Kandel, James H. Schwartz, editor. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill Companies, 4th edition, 2000.
- [13] Adolf Faller. *Der Körper des Menschen*. Thieme, 14th edition, 2004.
- [14] E. Hitzig G. Fritsch. Über die elektrische erregbarkeit des grosshirns. *Archiv Anat Physiol Wiss Med*, 37:300–332, 1870.

- [15] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout. The dielectric properties of biological tissues: I. literature survey. *Phys Med Biol*, 41(11):2231–2249, Nov 1996.
- [16] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: II. measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol*, 41(11):2251–2269, Nov 1996.
- [17] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel. The dielectric properties of biological tissues: III. parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys Med Biol*, 41(11):2271–2293, Nov 1996.
- [18] Yury Gerasimenko, Ruslan Gorodnichev, Ekaterina Machueva, Elena Pivovarova, Denis Semyenov, Alexandr Savochin, Roland R Roy, and V. Reggie Edgerton. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J Neurosci*, 30(10):3700–3708, Mar 2010.
- [19] Yury P Gerasimenko, Igor A Lavrov, Gregoire Courtine, Ronaldo M Ichiyama, Christine J Dy, Hui Zhong, Roland R Roy, and V. Reggie Edgerton. Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats. *J Neurosci Methods*, 157(2):253–263, Oct 2006.
- [20] Stephen G. Gilbert. *Pictorial Anatomy of the cat*, volume Revised Edition. University of Washington Press, 1968.
- [21] John David Jackson. *Classical Electrodynamics*. John Wiley and Sons., 3rd edition, 1999.
- [22] John A. Kiernan. *BARR'S The Human Nervous System: An anatomical viewpoint*. Lippincott Williams & Wilkins, 9th edition, 2009.
- [23] A. Kolin, N. Q. Brill, and P. J. Broberg. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med*, 102:251–253, Oct 1959.
- [24] A. Kraszewski, M. A. Stuchly, S. S. Stuchly, and A. M. Smith. In vivo and in vitro dielectric properties of animal tissues at radio frequencies. *Bioelectromagnetics*, 3(4):421–432, 1982.
- [25] Kevin Kums. Calculation of magnetic field inside plasma chamber, <http://plasmalab.pbworks.com/f/bfield.pdf>. University of California Los Angeles, August 2007.
- [26] Peter Vachenauer Kurt Meyberg. *Höhere Mathematik 1*, volume 6. Springer, 2001.
- [27] Igor Lavrov, Christine J Dy, Andy J Fong, Yury Gerasimenko, Grégoire Courtine, Hui Zhong, Roland R Roy, and V. Reggie Edgerton. Epidural stimulation induced modulation of spinal locomotor networks in adult spinal rats. *J Neurosci*, 28(23):6022–6029, Jun 2008.
- [28] Günther Lehner. *Elektromagnetische Feldtheorie für Ingenieure und Physiker*. Springer Berlin, 1990.
- [29] Vernon W. Lin, editor. *Spinal Cord Medicine, Principles and Practice*. Demos Medical Publishing, 2003.

- [30] P. J. Maccabee, V. E. Amassian, R. Q. Cracco, J. B. Cracco, and B. J. Anziska. Intracranial stimulation of facial nerve in humans with the magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 70(4):350–354, Oct 1988.
- [31] P. J. Maccabee, V. E. Amassian, L. P. Eberle, A. P. Rudell, R. Q. Cracco, K. S. Lai, and M. Somasundaram. Measurement of the electric field induced into inhomogeneous volume conductors by magnetic coils: application to human spinal neurogeometry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81(3):224–237, Jun 1991.
- [32] J. Machetanz, C. Bischoff, R. Pichlmeier, H. Riescher, B. U. Meyer, A. Sader, and B. Conrad. Magnetically induced muscle contraction is caused by motor nerve stimulation and not by direct muscle activation. *Muscle Nerve*, 17(10):1170–1175, Oct 1994.
- [33] P. A. Merton and H. B. Morton. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762):227, May 1980.
- [34] K. Minassian. Excitation of lower spinal cord structures with implanted electrodes: 3d finite element analysis and simulation of neural responses. Master’s thesis, Vienna University of Technology, 2000.
- [35] K. Minassian, B. Jilge, F. Rattay, M. M. Pinter, H. Binder, F. Gerstenbrand, and M. R. Dimitrijevic. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*, 42(7):401–416, Jul 2004.
- [36] M. Murg, H. Binder, and M. R. Dimitrijevic. Epidural electric stimulation of posterior structures of the human lumbar spinal cord: 1. muscle twitches - a functional method to define the site of stimulation. *Spinal Cord*, 38(7):394–402, Jul 2000.
- [37] P. E. Musienko, N. V. Pavlova, V. A. Selionov, and Iu P Gerasimenko. [locomotion induced by epidural stimulation in decerebrate cat after spinal cord injury]. *Biofizika*, 54(2):293–300, 2009.
- [38] Roberto Merletti Philip Parker. *Electromyography: Physiology, Engineering and Non-Invasive Applications*. John Wiley & Sons, 2004.
- [39] M. J. Polson, A. T. Barker, and I. L. Freeston. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput*, 20(2):243–244, Mar 1982.
- [40] Adalbert Precht. *Vorlesungen über die Grundlagen der Elektrotechnik, Band 2*. Springer Wien, 1995.
- [41] Adalbert Precht. *Vorlesungen über Elektrodynamik*. Institut für Grundlagen und Theorie der Elektrotechnik, TU Wien, 2003.
- [42] F. Rattay. Modeling the excitation of fibers under surface electrodes. 35(3):199–202, 1988.
- [43] F. Rattay. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*, 89(2):335–346, Mar 1999.

- [44] F. Rattay, K. Minassian, and M. R. Dimitrijevic. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 2. quantitative analysis by computer modeling. *Spinal Cord*, 38(8):473–489, Aug 2000.
- [45] Frank Rattay. Analysis of models for external stimulation of axons. *IEEE Trans Biomed. Eng.*, (10):974–977, 1986.
- [46] Bickford R.G. and Freeming B.D. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. In *Digest of the 6th international conference of Medical Electronics in Biology and Engineering*, 1965.
- [47] Florian Lang Robert F. Schmidt, editor. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer, 30th edition, 2007.
- [48] Florence Peterson Kendall Elizabeth Kendall McCreary Patricia Gelse Provance Mary McIntyre Rodgers William Anthony Romani. *Muscles: Testing and Function with Posture and Pain*. Lippincott Williams & Wilkins, 5th edition, 2005.
- [49] P. M. Rossini, A. T. Barker, A. Berardelli, M. D. Caramia, G. Caruso, R. Q. Cracco, M. R. M. R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, and C. H. Lüking. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. report of an ifcn committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2):79–92, Aug 1994.
- [50] B. J. Roth and P. J. Basser. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. 37(6):588–597, 1990.
- [51] J. C. Rothwell, M. Hallett, A. Berardelli, A. Eisen, P. Rossini, and W. Paulus. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. the international federation of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52:97–103, 1999.
- [52] K. M. Rösler, C. W. Hess, and U. D. Schmid. Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation: sites and mechanisms of excitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(10):1149–1156, Oct 1989.
- [53] Jarmo Ruohonen. *Transcranial magnetic stimulation: modelling and new techniques*. PhD thesis, Espoo Finland: University of Technology, 1998.
- [54] Susan A. Evans Neil C. Stickland Stanley H. Done, Peter C. Goody. *Color Atlas of Veterinary Anatomy: The dog and cat*, volume 3. Elsevier Limited, 2009.
- [55] Brian K. Kwon Wolfram Tetzlaff. Spinal cord regeneration, from gene to transplants. *SPINE*, 26th:13–22, 2001.
- [56] Bernhard N. Tillmann. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Springer, 2005.
- [57] Siebner H. Ziemann U., editor. *Das TMS-Buch, Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation*. Springer, 2007.

- [58] Y. Ugawa, Y. Uesaka, Y. Terao, R. Hanajima, and I. Kanazawa. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Ann Neurol*, 36(4):618–624, Oct 1994.
- [59] Santiago Ramon y Cajal. *Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Oxford University Press, 1st edition, 1994.