

FACHHOCHSCHULE MÜNSTER

BACHELORARBEIT

**”Einfluss der Segmentiergenauigkeit eines
Finite-Elemente-Kopfmodells auf die
optimierte transkranielle
Gleichstromstimulation”**

Florentin Sannwaldt

Matrikelnr.: 799700

Referent: Prof. Dr. Ulrich Stöber
Koreferent: Prof. Dr. Carsten Wolters

Münster, den 1. September 2017

PT FB Physikalische Technik
Department of Engineering Physics

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Bachelorarbeit mit dem Titel „Einfluss der Segmentiergenauigkeit eines Finite-Elemente-Kopfmodells auf die optimierte transkranielle Gleichstromstimulation“ selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe.

Die Arbeit habe ich bisher keinem anderen Prüfungsamt in gleicher oder vergleichbarer Form vorgelegt. Sie wurde bisher nicht veröffentlicht.

Datum

Unterschrift (Florentin Sannwaldt)

Danksagung

Zuerst möchte ich Prof. Dr. Carsten Wolters danken, der mir die Möglichkeit gegeben hat diese Bachelorarbeit in seiner Arbeitsgruppe zu schreiben, mir jederzeit mit fachlicher Kompetenz geholfen hat und viel Zeit und Aufwand für die Betreuung dieser Arbeit aufgebracht hat.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Ulrich Stöber für seine sehr freundliche Unterstützung von Seiten der Fachhochschule Münster.

Also i want to thank the whole SIM-NEURO group, especially Nikolas and Asad. Nikolas helped me through the whole project and Asad was a help since he started together with me and always being a friendly and helpful colleague.

Desweiteren möchte ich auch meiner Familie danken, meinen Eltern, die mir das Studium und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben, meiner Schwester, die (zumindest zum Teil) Korrektur gelesen hat, und meinem Bruder, der mir immer mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Zuletzt möchte ich noch Oliver Niehues danken, der diese Arbeit durch seine LaTeX-Unterstützung in allerletzter Sekunde noch gerettet hat.

Abstract

Hintergrund Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein nicht invasives Verfahren, mit dem die Erregbarkeit der Neuronen im Gehirn gehemmt bzw. verstärkt werden kann. Sie gewinnt immer mehr Bedeutung in modernen Therapien in der Behandlung von Depressionen, Epilepsien und anderen neuronalen Erkrankungen. Durch die herkömmliche Methode werden allerdings große Teile des Gehirns stimuliert, die nicht stimuliert werden sollen. Deshalb wird eine Methode der optimierten tDCS in Studien erprobt. Für die optimierte tDCS werden segmentierte Kopfmodelle benötigt. Der Einfluss der Segmentiergenauigkeit dieser Kopfmodelle soll in dieser Arbeit untersucht werden. **Methode** Mit verschiedenen Softwarepaketen werden vier Kopfmodelle mit verschiedenen Eigenschaften erstellt. An einem dieser Modelle wird eine Optimierung durchgeführt und die sich daraus ergebende Elektrodenkonfiguration wird anschließend auf die anderen Kopfmodelle übertragen. Anhand der erhaltenen Vektorfelder sollen die Ergebnisse auf Unterschiede untersucht werden. **Ergebnisse** Nach eingehender Betrachtung der Vektorfelder kann gesagt werden, dass durch die unterschiedlichen Segmentierungen lediglich die Stromstärke im Zielgebiet beeinflusst wird, die Orientierung aber nur wenig betroffen ist. Die höchsten Stromdichten erreichen die Modelle mit mehr Spongiosa, die geringste Stromdichte ist in dem Modell ohne Spongiosa zu verzeichnen.

Background Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive procedure to exhibit or inhibit the neuronal excitability in the brain. This method gets more and more popular in modern therapies like in the treatment of depression, epilepsy and other neuronal diseases. With the standard procedure of tDCS, wide parts of the brain are stimulated that are not supposed to be stimulated. Because of that there are studies to offer an optimized way of stimulating. For the optimization you need a segmented model of the head. The point of this study is to examine the influence of the accuracy of the head model on the optimizing approach and to which differences it leads. **methods** four different head models with different segmentation accuracies will be created. On one of these models the optimizing code will be executed and after that the other models will be simulated with the same parameters. The resulting vectorfields will be analyzed and estimated. **results** After analyzing the vectorfields it is left to say, that the current densitiys are different between the headmodels, but the orientation does not significantly change. The highest values can be found in the models with more spongiosa, the lowest values in the model without spongiosa.

Inhaltsverzeichnis

Erklärung	I
Danksagung	II
Abstract	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Ziel und Aufbau der Arbeit	2
2 Grundlagen	4
2.1 Anatomie	4
2.1.1 Der Schädel	4
2.1.2 Extrakraniale Gewebe	5
2.1.3 Intrakraniale Gewebe	5
2.1.4 Das Gehirn	6
2.1.5 Funktionsweise eines Neurons	8
2.2 Magnetresonanztomographie	9
2.3 Bildbearbeitung	10
2.3.1 Segmentierung	10
2.3.2 Bildregistrierung	11
2.4 Finite-Elemente-Methode	11
3 tDCS	13
3.1 Herkömmliche tDCS	13
3.2 Optimierte tDCS und die mathematische Grundlage	13
3.3 Veränderung der neuronalen Aktivität durch tDCS	18
4 Vom MRT-Bild zum Finite-Elemente-Kopfmodell	20
4.1 Was ist ein realistisches Kopfmodell?	21

4.1.1	Segmentierung mit FSL	22
4.1.2	Korrektur mit Seg3D	24
4.2	Erstellung des FEM- Modells mit SimBio	29
4.3	Ziellokalisierung mit FSLView	31
4.4	Elektrodenkonfiguration und Simulation	31
5	Ergebnisse	34
5.1	Stromleitung in der Haut und im Schädel	34
5.2	Stromdichte im Zielgebiet	39
5.3	Stromstärke in benachbarten Gebieten	41
5.4	Orientierung	45
6	Diskussion	47
7	Ausblick	49
8	Zusammenfassung	52
9	Literatur	IX
10	Anhang	XV

Abbildungsverzeichnis

1	Versuchsaufbau Aldinis um Ströme am menschlichen Kopf zu induzieren	1
2	Die Struktur der flachen Knochen	5
3	Darstellung des menschlichen Gehirns mit farblicher Markierung der verschiedenen Areale	7
4	Darstellung des menschlichen Homunculus des somatosensorischen Kortex	8
5	Aktionspotential	8
6	Typische Struktur eines Neuron	9
7	Elektrodenpositionen- und bezeichnungen im 10-20-System	14
8	Der verwendete ADMM-Algorithmus zur Optimierung der Elektrodenkonfiguration und Ströme	18
9	Verwendeter MRT-Datensatz	20
10	Bilder des unkorrigierten 6-Kompartiment Kopfmodells	26
11	Finale Segmentierung der verschiedenen Kopfmodelle(1)	27
12	Finale Segmentierung der verschiedenen Kopfmodelle (2)	28
13	Abbildung Segmentierung vor und nach dem node-shift	29
14	Das Modell-comp2mm als Finite-Elemente-Modell	30
15	Darstellung des FE-Kopfmodells mit Zielvektor	32
16	Die durch die Optimierung berechnete Verteilung der Elektroden	33
17	Stromleitung in der Haut ausgehend von den Elektroden	35
18	Vergrößerte Darstellung des Stromflusses im Schädel	38
19	Vergrößerte Darstellung Zielgebiet im coronalen Schnitt	40
20	Vergrößerte Darstellung des somatosensorischen Kortex und Umgebung	43
21	Vergrößerte Darstellung des somatosensorischen Kortex und Umgebung	44
22	Vergrößerte Ansicht des Zielgebietes aus axialer Ansicht	45
23	Laterale Ansicht der Vektorfelder	46
24	Darstellung der Stromdichte in der weißen Substanz in sagittaler Ansicht	XV
25	45°- Ansicht des Zielgebietes	XVI

Tabellenverzeichnis

1	Für die Simulation genutzten Leitfähigkeitswerte der unterschiedlichen Gewebe	22
2	Die vier verschiedenen Kopfmodelle	23
3	Anzahl der Finiten-Elemente und der Knoten in den verschiedenen Kopfmodellen	31
4	Werte der Stromdichten im Schädel und im CSF	37
5	Werte der Stromdichten im Zielgebiet	41
6	Werte der Stromdichte in den verschiedenen Kopfmodellen außerhalb des Zielgebietes	42
7	Werte der Stromdichten in den verschiedenen Kopfmodellen für die unterschiedlichen Parameter	47

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CEM	Complete-Electrodes-Model
CG	Continious Galerkin
CSF	Zerebrospinaleflüssigkeit, Liquor (=Gehirnflüssigkeit)
CT	Computer Tomography
DG	Discontinious Galerkin
ebd.	ebenda
EEG	Elektroenzephalografie
et al.	et algo (lat. für und andere)
FEM	Finite-Elemente-Methode
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
FSL	FMRIB Software Library
MEG	Magnetenzephalografie
MRT	Magnetresonanztomographie
PEM	Point-Electrodes-Model
SEF	Somatosensorisch evoziertes Feld
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)
tES	transkranielle Elektrostimulation

1 Einleitung

1.1 Motivation

Schon vor über 200 Jahren entdeckte Giovanni Aldini den positiven Einfluss, den ein induzierter Strom auf das menschliche Gehirn bei der Behandlung von Depressionen haben kann. Damals fasste der Patient an den Sockel einer Voltasäule und wurde gleichzeitig über einen leitfähigen Bogen am Kopf mit einer elektrischen Quelle (siehe Abb. 1) verbunden. Mit dieser Methode soll Giovanni Aldini, der Neffe des berühmten Luigi Galvani, zumindest zwei Patienten von der, damals Melancholie genannten, Depression geheilt haben [2, S. 580 f].

Heute wird die transkranielle Gleichstromstimulation, kurz tDCS (nach dem englischen Namen transcranial direct current stimulation), immer mehr zur Behandlung von psychologischen und neurologischen Erkrankungen wie Depressionen [3] und Epilepsie [4] genutzt. Aktuelle Forschungen untersuchen außerdem, ob diese Methode auch zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei Schlaganfallpatienten führt [5]. Da es sich um eine nicht-invasive, schmerzfreie und reversible [6] Therapieform handelt, sind den Möglichkeiten der zukünftigen Anwendung kaum Grenzen gesetzt.

Auch wenn sich die zur Stimulation genutzten Geräte seit Aldinis Tagen stark entwickelt haben, bleibt der Grundgedanke der gleiche: über eine Anode, die auf der Kopfhaut platziert wird, wird ein Strom in den Kopf induziert und über eine weit entfernte Kathode, meist auf der anderen Seite des Kopfes, wieder hinausgeführt. Je nach Stromrichtung können Teile des Gehirns so erregt bzw. gehemmt (ebd.) werden. Durch dieses Two-Patch Verfahren (z.B. in [7]) werden aber auch große Teile des Gehirns stimuliert, die von der Behandlung nicht betroffen werden sollen. Um die Ströme in benachbarten Kortizes zu minimieren und gleichzeitig eine höhere Stromdichte im Zielgebiet zu erreichen wird derzeit ein optimiertes Verfahren erprobt [1], in dem eine Multi-Kanal-Elektrodenkonfiguration für eine Optimierung genutzt wird, die zu einer fokussierten Stimulation führen soll. Für eine standartisierte Elektrodenkappe, mit in diesem Fall 64 Elektroden, wird die optimale Konfiguration, bestehend

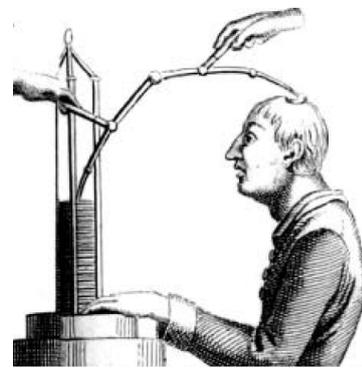


Abbildung 1 Versuchsaufbau Aldinis um Ströme am menschlichen Kopf zu induzieren [2]

aus Position und Stromstärke der Elektrode, für ein bestimmtes Ziel, aufgrund der Anatomie der darunterliegenden Gewebe, berechnet. Diese berechnete Konfiguration kann so wie sie erstellt wurde mit einem Stimulationsgerät übernommen und am Patienten angewandt werden. Zur Simulation der Elektroden wird hier ein Point-Electrode-Model (PEM) genutzt, welches aktueller Stand ist und für die Zwecke dieser Arbeit ausreichen sollte. Der Einfluss einer realistischeren Modellierung der Elektroden mit einem Complete-Electrode-Model (CEM), welches realistische Elektrodenflächen, gemessene Elektroden-Impedanzen und sogenannte „shunting currents“ mit einbezieht, wird zur Zeit untersucht [8] und kann in zukünftigen Forschungen auch mitbetrachtet werden.

Als Modell werden 6-Kompartiment-Modelle, bestehend aus den Geweben Haut, Substantia compacta, Substantia spongiosa, CSF, graue Substanz und weiße Substanz dienen [7]. Um diese Modelle in Zukunft noch realistischer zu gestalten, könnten auch noch mehr Gewebe hinzugefügt werden, wie z.B. Blutgefäße [33] und Dura mater [34] gezeigt haben. Dies würde den Aufwand für diese Arbeit aber immens deutlich erhöhen und wird deshalb vernachlässigt, da ein 6-Kompartiment-Modell ausreichend genau ist.

1.2 Ziel und Aufbau der Arbeit

Aufgrund der Präsenz der transkraniellen Gleichstromstimulation in der heutigen Praxis und der Forschung ergeben sich einige neue Fragestellungen, die es zu klären gilt. In dieser Arbeit soll untersucht werden, welchen Einfluss die Segmentiergenauigkeit eines 6-Kompartiment-Kopfmodells bzw. des dazugehörigen Finite-Elemente-Modells mit kubischen Elementen, welches für die Optimierung der Elektrodenkonfiguration benötigt wird, auf die optimierte transkranielle Gleichstromstimulation hat. Aus dem MRT-Datensatz eines 24-jährigen gesunden Probanden werden vier Kopfmodelle mit verschiedenen Eigenschaften erstellt und miteinander verglichen.

In Kapitel 2 wird zunächst auf einige Grundlagen eingegangen, die dem besseren Verständnis der weiteren Arbeit dienen sollen. Dazu werden Grundlagen aus der Anatomie, Physik und Bildbearbeitung kurz aufgegriffen und die wesentlichen Aspekte dargestellt. Kapitel 3 enthält gesondert Informationen über die tDCS und das dazugehörige mathematische Modell. Hier werden einige Formel zum besseren Verständnis des verwendeten Optimierungsalgorithmus aufgeführt.

Anschließend wird in Kapitel 4 der Weg beschrieben, welcher von MRT-Rohdaten

zur Erstellung eines Finite-Elemente-Kopfmodell führt. Die einzelnen Schritte auf diesem Weg sind nach der jeweils genutzten Software in Abschnitte unterteilt und werden dort ausführlich beschrieben. Abschnitt 4.3 beschäftigt sich mit der Bestimmung des Zielvektors und Abschnitt 4.4 zeigt die, durch die Optimierung bestimmte, Elektrodenkonfiguration.

Im fünften Kapitel 5 werden die Ergebnisse der Simulationen vorgestellt, miteinander verglichen und anschließend in Kapitel 6 hinsichtlich der Fragestellung diskutiert.

In Kapitel 7 wird ein Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten der tDCS und sich aus dieser Arbeit weitergehende Fragestellungen gegeben. Dazu werden Vergleiche zu anderen Veröffentlichungen gezogen und weitere mögliche Methoden vorgestellt. Das letzte Kapitel 8 fasst die, in der Arbeit erworbenen, Erkenntnisse noch einmal zusammen und gibt einen Überblick, was gemacht und erreicht wurde.

Das Ziel der Arbeit ist es, an den erstellten Kopfmodellen eine Simulation durchzuführen, welche die Stimulation des Kortex durch eine optimierte Elektrodenanordnung simuliert. Als Zielgebiet der Stimulation wird ein Teil des somatosensorischen Kortex der linken Hemisphäre betrachtet, ein Gebiet der haptischen Wahrnehmung. Es werden verschiedene Segmentierungen mit signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Parameter Stromstärke im Zielgebiet, Stromstärke in benachbarten Gebieten und Richtung des Stromflusses miteinander verglichen. Es soll gezeigt werden, ob und in wie weit diese Parameter sich durch die verschiedenen Eigenschaften der Modelle ändern.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie

Der menschliche Kopf besteht aus vielen verschiedenen Geweben, die mit unterschiedlichen Strukturen und Leitfähigkeiten Einfluss auf die Stromleitung im Kopf haben. Einerseits gibt es wasserreiche Weichgewebe wie Nerven und Blutgefäße, die nur einen kleinen Widerstand und dementsprechend einen guten elektrischen Leiter bilden, auf der anderen Seite gibt es aber auch die trockene Haut und die kompakten Schädelknochen, welche einen höheren natürlichen Widerstand darstellen [9, S. 17] und dementsprechend Ströme nicht gut leiten.

Für die nähere Beschreibung werden die Gewebe in das Kranium (der Schädel), extrakranial (außerhalb des Schädels), intrakranial (innerhalb des Schädels) und das Encephalon (das Gehirn) unterteilt. Desweiteren wird kurz auf die Funktion und Arbeitsweise der Neuronen eingegangen.

2.1.1 Der Schädel

Der menschliche Schädel besteht aus 22 platten Knochen, die an den Knochennähten (Suturen) zusammengewachsen sind. Er dient als Schutz und zum Halt für Organe, Nerven und Muskeln und wird in den Hirnschädel (Neurokranium) und den Gesichtsschädel (Viszerokranium) unterteilt.

Der Hirnschädel umgibt, wie der Name schon ausdrückt, das Gehirn und schützt dieses vor äußeren Einwirkungen. Sieben Knochen bilden diesen kugelförmigen Teil des Schädels, der wiederum in das Schädeldach (Calvaria) und die Schädelbasis (Basis cranii) unterteilt ist. Die Basis cranii ist das Fundament des Schädels, sie ist von einigen Löchern durchzogen, durch die Nerven und Gefäße ihren Weg zum Gehirn finden.

Die übrigen 15 Einzelknochen formen den Gesichtsschädel, der die knöcherne Grundlage für das Gesicht ist. Augen-, Nasen- und Mundhöhle werden durch das Viszerokranium gebildet.

Die flachen Knochen des Schädels bestehen, so wie andere Knochen, außen aus kompakter Knochensubstanz (Substantia compacta), die die schwammartige Knochensubstanz (Spongiosa bzw. Diploë) vollständig umgibt. Die sandwichartige Anordnung der Schädelsubstanzen ist in Abb. 2 zu sehen.

In den Zwischenräumen der Diploë befindet sich Knochenmark, welches für die Bildung von Blutkörperchen sorgt. Die beiden Knochenstrukturen unterscheiden

sich nicht nur durch ihren Aufbau sondern auch (oder gerade deswegen) in ihrer elektrischen Leitfähigkeit. Diese ist in der Diploë bis zu 4,5 mal größer als im kompakten Knochen [10]. Diploë befindet sich in allen Bereichen der Schädelknochen, außer in den Verknöcherungen an den Suturen.

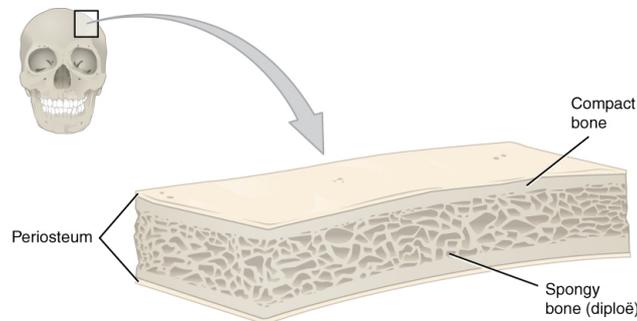


Abbildung 2 Die Struktur der flachen Knochen im Querschnitt, die Diplöe umgeben von zwei Schichten kompakten Knochens [11, S. 224]

2.1.2 Extrakraniale Gewebe

Der Schädel wird von der 4- 5 mm dicken Kopfschwarte, einem Verbund aus Haut, Unterhaut und Sehnenhaube, umschlossen. Sie ist von vielen Nerven und Gefäßen durchzogen und stark durchblutet. Über eine Bindegewebsschicht ist die Sehnenhaube mit dem Periost des Schädeldaches verbunden und gewährleistet damit die Beweglichkeit der Kopfschwarte gegenüber dem Schädel. In der temporalen Region des Neurokraniums sowie im Bereich des Viszerokraniums haben die Kopfmuskeln, unter anderem der mimischen und der Kaumuskulatur, ihren Ansatz. Die Kopfmuskeln ermöglichen Bewegungen im Gesicht z.B. die Mimik, das Bewegen der Augäpfel und das Kauen und Schlucken.

Für die Verwendung in den Finite-Elemente-Kopfmodellen werden die extrakraniellen Gewebe zu einem Kompartement (Haut) mit einem Leitfähigkeitswert von $0,43 \text{ S/m}$ homogenisiert. Dieser berücksichtigt sowohl die hohen Leitwerte der Nerven und Blutgefäße, sowie die niedrigeren Leitwerte der trockenen Haut.

2.1.3 Intrakranielle Gewebe

Innerhalb des Schädels befinden sich die Hirnhäute, das Gehirn und der Liquor cerebrospinalis (im weiteren Verlauf CSF = Zerebrospinalflüssigkeit genannt). Zuerst kommen die drei aus Bindegewebe bestehenden Hirnhäute (Meningen), angefangen mit der dicken Dura mater (harte Hirnhaut), dann die beiden dünneren

Hirnhäute Arachnoidea (Spinnwebhaut) und Pia mater (weiche Hirnhaut). Die Dura mater liegt der Innenseite des Schädels an und ist fest mit dem Periost des Knochens verwachsen [12, S. 572]. Zwischen Arachnoidea und Pia mater liegt ein Spalt, der Subarachnoidalraum, welcher komplett mit CSF gefüllt ist und dadurch wie ein wassergefülltes Polster [12, S. 576] wirkt. Dieses Polster schützt zum einen das Gehirn vor Erschütterungen und reduziert gleichzeitig das effektive Gewicht des Gehirnes, mit dem es auf der Basis cranii aufliegt, um ca. 90% (ebd.). Bei einem erwachsenen Menschen beträgt die Menge an CSF ca. 100-200 ml, welches aber stetig resorbiert und neu gebildet wird. Die Pia mater umschließt das Gehirn direkt und formt so die Oberfläche der Hirnrinde bis in die Furchen hinein nach. Sie ist von vielen kapillaren Gefäßen durchzogen durch die das Gehirn mit Nährstoffen versorgt wird.

Baumann et al. [13] haben durch Messungen an sieben Probanden eine durchschnittliche Leitfähigkeit des CSF von $1,79 S/m$ bestimmt. Dieser Wert wird auch in dieser Arbeit zur Simulation verwendet.

2.1.4 Das Gehirn

Das menschliche Gehirn ist Bestandteil des Zentralen Nervensystemes und lässt sich in die Teile Großhirn, Zwischenhirn, Mittelhirn, Kleinhirn und die Pons (Brücke) unterteilen. Hier werden fast alle Funktionen des Körpers, wie zum Beispiel sensorische und motorische Signale, Sinneswahrnehmungen und Gefühle, verarbeitet.

Der formgebende Teil ist das Großhirn, das durch den Interhemisphärenspalt (Fissura longitudinalis cerebri) in die linke und die rechte Hemisphäre getrennt wird. Beide Hemisphären sind durch den Balken (Corpus Callosum) miteinander verbunden.

In den äußeren Bereichen der Hemisphären liegt die Hirnrinde (Kortex), die aus vier Lappen (Frontal-, Parietal-, Okzipital- und Temporallappen) gebildet wird. Sie ist stark gefaltet und gewunden, um eine Vergrößerung der Oberfläche zu erwirken und besteht aus einer, je nach Bereich, 2- 5 mm dicken Schicht grauer Substanz. Diese Windungen sind für jeden Menschen individuell und können so in Richtung und Orientierung variieren. Bei einem ausgewachsenen Menschen ergibt sich durch die Falten und Windungen eine Oberfläche von ca. $2200 cm^2$ mit etwa 10.000- 30.000 Nervenzellen pro mm^3 [12, S.538]. Die graue Substanz besteht hauptsächlich aus Nervenzellkörpern und kommt neben der Hirnrinde auch

in den sogenannten Kernen im Inneren des Gehirnes vor, wo sie von weißer Substanz umgeben ist. Unterhalb des Kortex befindet sich ein Marklager, bestehend aus weißer Substanz, die die Nervenzellkörper der grauen Substanz miteinander verbindet. Im Gegensatz zur grauen Substanz besteht die weiße Substanz zum größten Teil aus Nervenbahnen, die, durch die sie umgebenden Myelinscheiden, die weiße Färbung geben. Zusammen ergibt sich in der Länge aller Nervenbahnen des Gehirns eine Gesamtlänge von ca. 300.000- 400.000 km (ebd.).

Durch die Brodmann-Areale, benannt nach dem deutschen Neuroanatom Korbinian Brodmann, wird der Kortex in 52 verschiedene Felder unterteilt, die sich in ihren Zelltypen und ihrer Funktion voneinander differenzieren. Diese Einteilung nach Brodmann ist in Abb. 3 zu sehen. Der somatosensorische Kortex, der in

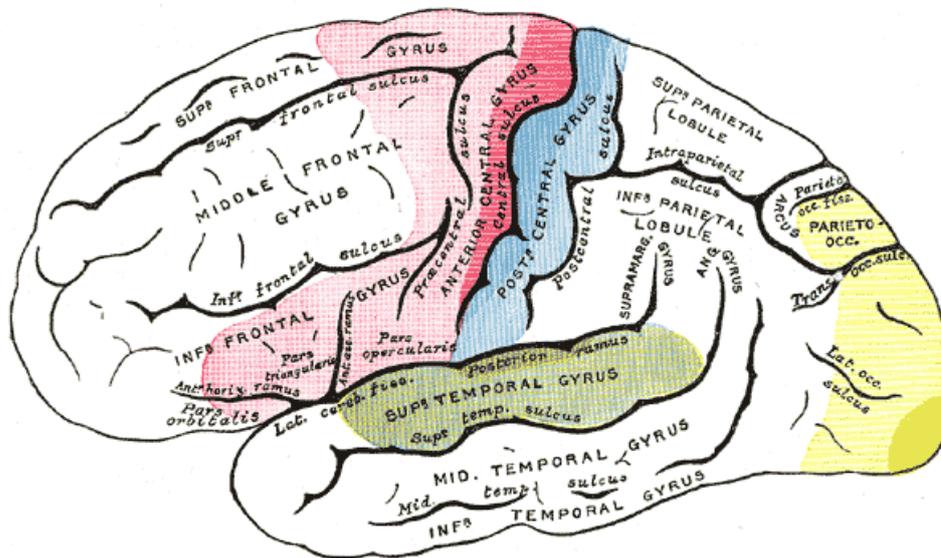


Abbildung 3 Darstellung des menschlichen Gehirns mit farblicher Markierung der verschiedenen Areale; der somatosensorische Kortex ist hier in blau dargestellt [14]

der ersten Hirnwindung hinter der Zentralfurche (Sulcus centralis) liegt, ist in die Areale 1, 2 und 3 unterteilt. Dieses Gebiet, in dem die somatosensorischen Signale verarbeitet werden, wird, wie bereits in Abschnitt 1.2 erwähnt, in dieser Studie das Ziel der transkraniellen Gleichstromstimulation sein. In der Abb. 4 wird der somatosensorische Homunculus mit der Lage der verschiedenen Bereiche für die verschiedenen Körperteile innerhalb der Rinde gezeigt.

Da die anderen Teile des Gehirns wie das Mittelhirn und das Kleinhirn weit von dem Zielgebiet entfernt und daher für die Ergebnisse dieser Arbeit nicht relevant sind, werden sie nicht näher vorgestellt.

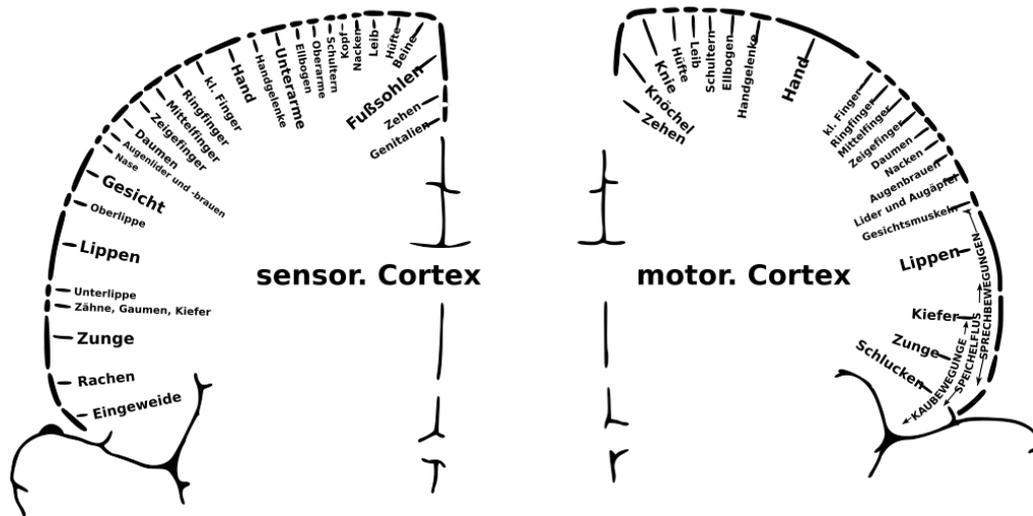


Abbildung 4 Darstellung des menschlichen Homunculus des somatosensorischen und des motorischen Kortex mit den Positionen der verschiedenen Bereiche [15] Original von [16]

2.1.5 Funktionsweise eines Neurons

Neuronen (Abb. 6) sind Zellen in denen Reize detektiert, verarbeitet und weitergeleitet werden. Zusammen mit den Gliazellen der Signalleitung bilden sie das Nervensystem. In den stark verästelten Zellfortsätzen, den Dendriten, werden Signale von benachbarten Zellen über Synapsen aufgenommen und in den Zellkörper geleitet. Durch die Verästelung wird dabei, ähnlich wie durch die Windung des Gehirns, eine Vergrößerung der Oberfläche geschaffen.

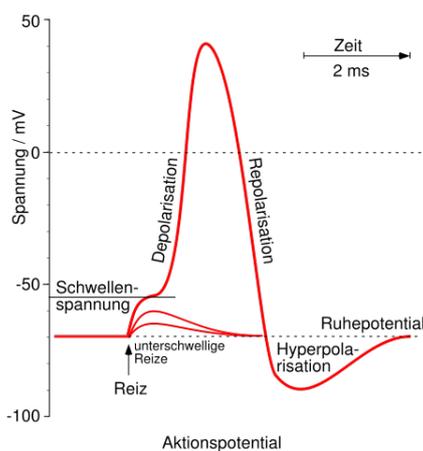


Abbildung 5 Aktionspotential [17]

Kommen an den Synapsen der Dendriten Botenstoffe an, werden die Membranpotentiale dort verändert. Die Summe der Veränderung aller Membranpotentiale wird im Nervenzellkörper gebündelt. Wenn die Intensität des gebündelten Signals ausreicht um den Schwellwert (ca. -55 mV) des Ruhemembranpotenzials (ca. -70 mV) (siehe Abb. 5) zu überschreiten, wird ein Aktionspotential ausgelöst. Solch ein Aktionspotential wird durch eine andere Art von Zellfortsatz weitergeleitet, die Axone. Axone bestehen aus langen Gliazellen und leiten die Aktionspotentiale durch eine Reihe von Depolarisationen entlang der Axone an benachbarte Nervenzellen weiter. Die Stärke eines Reizes

wird dabei über die Feuerrate der Aktionspotentiale definiert. Ein Neuron kann bis zu 500 mal in einer Sekunde feuern. Ein Dauerfeuern wird durch die sogenannte Refraktärzeit verhindert, dies ist die Zeit die das Axon benötigt um seinen Ausgangszustand wiederherzustellen.

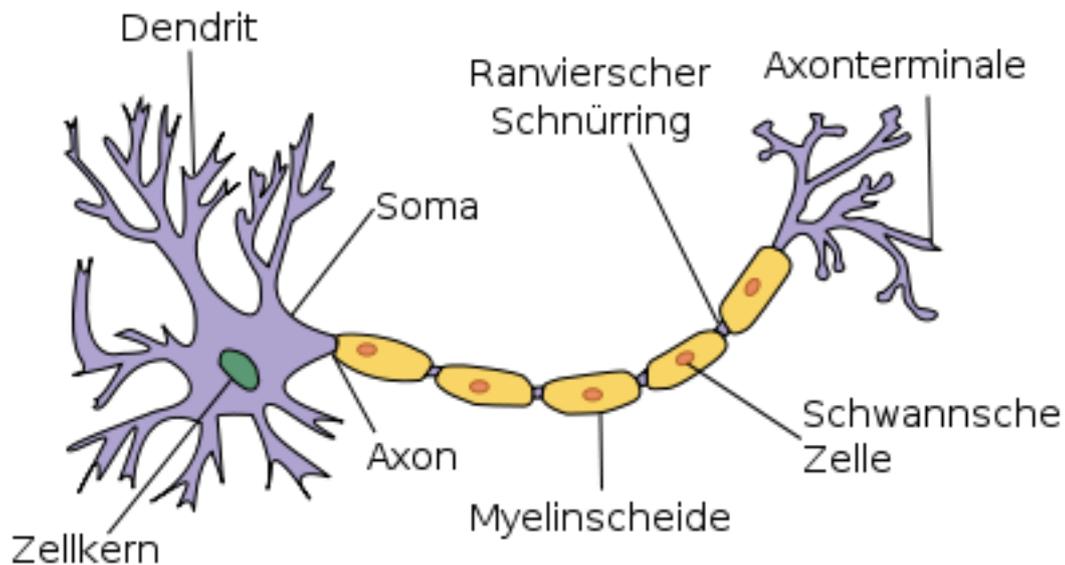


Abbildung 6 Typische Struktur eines Neuron [18]

2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das Schnittbilder von Geweben und Strukturen im menschlichen Körper erzeugt. Dafür wird der Kernspin der Wasserstoffatome im menschlichen Körper ausgenutzt. Im Ruhezustand drehen sich die Atomkerne um ihre eigene Achse (Eigendrehimpuls) und erzeugen so ein magnetisches Dipolmoment. Die Achsen sind dabei zufällig im Raum ausgerichtet. Bei einer MRT-Messung liegt der Patient in einer Röhre, in der ein starkes Magnetfeld von mehreren Tesla erzeugt wird. In der Praxis beträgt die Magnetfeldstärke meist bis zu 3 Tesla, in Forschungsuntersuchungen werden aber schon Feldstärken bis zu 11 Tesla getestet. Die Wasserstoffatome richten sich parallel zu den Feldlinien des Magnetfelds in der Röhre aus und magnetisieren so das Gewebe. Durch Hochfrequenzimpulse werden die Atome um ca. 90° ausgelenkt und zu einer Präzessionsbewegung um die Feldlinien angeregt. Dadurch entsteht eine Quermagnetisierung in der xy-Achse, welche mit der Zeit aber wieder abfällt und in ihren ursprünglichen Zustand der Längsmagnetisierung zurückkehrt. Dieser Vorgang wird Relaxation genannt. Die Quermagnetisierung zerfällt schneller als sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut [19], was daran

liegt, dass die beiden Verläufe umgekehrt exponentiell sind. Je stärker die Auslenkung vom Gleichgewichtszustand ist, desto stärker ist auch die Relaxation. Die Zeitkonstanten, die den Verlauf der Längs- bzw. der Quermagnetisierung beschreiben, heißen T_1 und T_2 . T_1 beschreibt die Zeit, die die Längsmagnetisierung benötigt um 63% ihres Maximalwertes zu erreichen, T_2 die Zeit, die die Quermagnetisierung benötigt, um auf 37% ihres Ausgangswertes zu gelangen. Nach $5 \times T_1$ bzw. $5 \times T_2$ ist der Gleichgewichtszustand wiederhergestellt.

Wichtig für die Magnetresonanztomographie ist der Umstand, dass die T_1 - und T_2 -Konstanten gewebeabhängig sind und so unterschiedliche Kontraste in T_1 -gewichteten und T_2 -gewichteten Bildern entstehen. Es gilt: Fett hat eine kurze Zeitkonstante T_1 und eine lange Zeitkonstante T_2 und Wasser eine lange Zeitkonstante T_1 und eine kurze Zeitkonstante T_2 (ebd.). Dadurch werden wasserreiche Gewebe in T_2 -gewichteten Bildern deutlich heller dargestellt als in T_1 , dafür werden in diesen Bildern Fettgewebe heller dargestellt. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren in der Medizin werden bei einer MRT-Untersuchung keine Röntgenstrahlen verwendet, allerdings sind die Auswirkungen von den stattdessen genutzten, starken Magnetfeldern auf den Körper nicht restlos geklärt.

2.3 Bildbearbeitung

2.3.1 Segmentierung

Das Segmentieren ist eine, meist für weitere Schritte vorbereitende, bildverarbeitende Methode, die es ermöglicht, ein Bild anhand der Diversität seiner Bildpunkte zu analysieren und in verschiedene Gebiete zu unterteilen [20]. Jeder Bildpunkt wird auf seine Eigenschaften, dies können z.B. Grauwerte (Farben), Texturen und Konturen sein, untersucht und homogene bzw. nahezu homogene (gleiche bzw. ähnliche) Bildpunkte werden erkannt und zusammen einem Gebiet zugewiesen. Bei einer Einteilung anhand der Grauwerte, wie sie für diese Arbeit genutzt wird, wird jedes Segment durch Grenzwerte (Thresholds) definiert. Jedes Segment hat eine Ober- und eine Untergrenze für den Grauwert und alle Voxel innerhalb dieses Bereiches werden gesucht und zu einer Maske zusammengeschlossen. Somit erfolgt eine Trennung des Bildes in Hintergrund und in verschiedene Segmente. Die fertige Segmentierung kann zum Beispiel für eine Diagnose oder zum Erstellen eines Kopfmodells genutzt werden. Früher wurden Segmentierungen per Hand durchgeführt, da dies aber ein sehr aufwendiges und zeitintensives Verfah-

ren ist, werden heutzutage quasi-automatische Segmentierungen durch Softwareprogramme durchgeführt. Diese dauern, je nach Programm, unter einer Minute bis zu einigen Minuten. Viele dieser Programme sind frei erhältlich und weisen gute, bis sehr gute Segmentierungsergebnisse auf. Allerdings ist keine automatische Segmentierung fehlerfrei, so dass diese zumeist noch visuell inspiziert und manuell nachbearbeitet werden müssen. Auch für diesen Arbeitsschritt gibt es einige frei verfügbare Softwarepakete. Grobe Fehler können bei manchen Programmen durch spezielle Korrektur-Algorithmen verhindert werden, die in den Segmentierungsprozess mit einprogrammiert sind.

2.3.2 Bildregistrierung

Mit Hilfe einer Bildregistrierung können in der Medizin verschiedene Aufnahmen derselben Szene miteinander in Einklang gebracht werden [21]. Am Beispiel verschiedener MRT-Bilder T_1 und T_2 heißt das, dass ein Referenzbild (T_1) festgelegt wird, auf das das Objektbild T_2 mit sechs Freiheitsgraden registriert wird. Die Freiheitsgrade lassen Verschiebung und Rotation des Objektbildes zu und legen es über das Referenzbild. Durch die Registrierung können Fehler durch Bewegungen und Bildartefakte minimiert werden und es wird sichergestellt, dass die Bilder in einem Koordinatensystem genau übereinander liegen. Ein weiterer Aspekt ist, dass durch eine Registrierung die verschiedenen Eigenschaften beider Modalitäten zum Tragen kommen.

2.4 Finite-Elemente-Methode

Die Finite-Elemente-Methode ist ein numerisches Verfahren, das bei der Lösung komplexer Berechnungen und Simulationen von physikalischen Vorgängen in vielen, vor allem ingenieurwissenschaftlichen, Bereichen genutzt wird [22]. Mit ihrer Hilfe lassen sich Körper mit beliebiger Form in Netze mit vielen, endlich (finit) kleinen Elementen unterteilen. Je kleiner diese Elemente gewählt werden, desto genauer wird die Lösung, aber desto länger dauert auch die Berechnung. Die Ecken, an denen Elemente aufeinandertreffen, werden Knoten genannt.

Jedem Element können verschiedene Eigenschaften zugeschrieben werden, die je nach Anwendungsbereich variieren. In der Mechanik können dies zum Beispiel Elastizitätsmodule oder Wärmeleitungskoeffizienten sein. In dieser Arbeit werden Finite-Elemente-Netze mit kubischen Elementen mit 1 mm Kantenlänge erstellt,

denen die elektrischen Leitfähigkeitswerte der verschiedenen biologischen Gewebe zugeteilt werden.

Damit ein eindeutig lösbares, lineares Gleichungssystem zu dem Finite-Elemente-Modell erstellt werden kann, wird zusätzlich zu inhomogenen Neumann-Randbedingungen (siehe Gleichungen 5 und 6 in Abschnitt 3.2) den Knoten der Referenzelektrode ein Nullpotential auferlegt (Dirichlet-Randbedingung). Dadurch, dass alle Elemente des Gitters durch die Knoten, Kanten und Flächen miteinander verbunden sind, kann das Verhalten jedes einzelnen Elementes und damit auch des ganzen Modells unter bestimmten Bedingungen simuliert werden.

3 tDCS

3.1 Herkömmliche tDCS

Die transkranielle Gleichstromstimulation ist ein Verfahren, das es ermöglicht mit Hilfe eines einfachen Aufbaus eine elektrische Stimulation des Gehirns durchzuführen. Über zwei Elektroden wird ein Gleichstrom $\sigma \nabla \Phi$ induziert, der ein elektrisches Feld im Gehirngewebe erzeugt und so die neuronalen Membranpotentiale verändert. Dadurch kann die Erregbarkeit der Nervenzellen je nach Stromrichtung verstärkt oder abgeschwächt werden. Theoretisch könnte dies bereits mit einer normalen Blockbatterie und zwei Elektroden zuhause durchgeführt werden. In der Praxis werden zur Sicherheit des Patienten nur kleine Ströme [23] verwendet, so dass der Patient maximal ein leichtes Kribbeln und in keinem Fall Schmerzen verspürt. Im Allgemeinen gilt, dass aufgrund der schlechten Leitfähigkeit des Schädels die tatsächliche erreichte Stromstärke im Gehirn maximal 50% der induzierten Stromstärke entspricht [24], die tatsächlich erreichte Stromstärke ist aber auch von anderen Faktoren wie z.B. der Tiefe des Zieles abhängig. Je tiefer das Ziel liegt, desto niedriger wird auch die erreichte Stromstärke. Eine solche Behandlung dauert ca. 20 Minuten und wird über mehrere Wochen wiederholt durchgeführt um eine langfristige Verbesserung der Hirnaktivität zu bewirken. Tests von Michael Nitsche und Walter Paulus [6], sowie Batsikadze et al. [25] haben gezeigt, dass die veränderte Hirnaktivität noch bis zu 90 Minuten nach der Behandlung nachgewiesen werden kann. Außerdem haben sie gezeigt, dass eine Erhöhung der Intensität der Behandlung, nicht notwendigerweise einen höheren Effekt erzielt.

Der Vorteil gegenüber der transkraniellen Magnetstimulation, einem anderen Stimulationsverfahren, ist die geringere Gefahr während der Behandlung einen epileptischen Anfall auszulösen.

3.2 Optimierte tDCS und die mathematische Grundlage

Mit der zunehmenden Bedeutung der tDCS in der Behandlung und der Forschung steigt auch das Interesse daran, die Stimulation so effektiv wie möglich zu gestalten. Wie in Kapitel 1.1 bereits erwähnt, ist ein nicht optimiertes Two-Patch-Verfahren eine ungenaue Möglichkeit das Gehirn zu stimulieren, bei der viele Gebiete stimuliert werden, die von der Therapie nicht betroffen werden sol-

$$\begin{aligned}
\nabla \cdot \sigma \nabla \Phi &= 0 && \text{in } \Omega \\
\langle \sigma \nabla \Phi, n \rangle &= I && \text{auf } \Gamma \subset \partial \Omega \\
\langle \sigma \nabla \Phi, n \rangle &= 0 && \text{auf } \Gamma_D = \partial \Omega \setminus \Gamma
\end{aligned}$$

mit Φ dem elektrischen Potential, $\sigma \in (L^\infty)^{3 \times 3}$ einem anisotropen Leitfähigkeitstensor, I dem ein- und ausgeleiteten Strom an den Elektroden, einem Normalvektor n und Γ einem Teil an der Grenze des Gebietes Ω , an dem die Elektroden liegen und wo der Strom ein- und ausgeleitet wird. Das Randgebiet Γ_D beschreibt den restlichen Rand des Gebietes Ω , an dem keine Ströme ein oder ausgeleitet werden. Für diesen Teil des Randes wird eine Dirichletrandbedingung aufgestellt, die die Lösung des tDCS Vorwärtsproblems eindeutig macht. Ziel der Optimierung ist es einen maximalen Strom in der Zielregion Ω_t und möglichst niedrige Ströme in den restlichen Regionen $\Omega_r = \Omega \setminus \Omega_t$ zu erhalten. Aufgrund der Tatsache, dass der Strom durch Gewebe in das Zielgebiet geleitet werden muss, ist es physikalisch nicht möglich $\Omega_r = 0$ zu erreichen. Das maximale Verhältnis wird erreicht, wenn der Zielvektor e parallel zu n ist. Wenn das Skalarprodukt von $\sigma \nabla \Phi$ und e maximiert werden soll, ist das gleichbedeutend mit der Minimierung des negativen Skalarprodukts (siehe Gleichung 1). Eine erste mathematische Formulierung der Optimierung ist mit $\int_{\Omega_t} \langle \sigma \nabla \Phi, e \rangle dx$ gegeben. $e \subset \Omega_t$ sei ein Einheitsvektor, der in dem Kortex liegt und nach innen gerichtet ist. Zur Vervollständigung der Gleichung müssen noch einige Bedingungen aufgestellt werden, woraus sich

$$-\int_{\Omega_t} \langle \sigma \nabla \Phi, e \rangle dx \rightarrow \min_{I \in H_\diamond^{-\frac{1}{2}}(\Gamma)} \quad (1)$$

mit den Zusatzbedingungen

$$\omega |\sigma \nabla \Phi| \leq \epsilon, \quad (2)$$

$$\int_{\Gamma} |I| dx \leq 4, \quad (3)$$

$$\nabla \cdot \sigma \nabla \Phi = 0 \text{ in } \Omega, \quad (4)$$

$$\langle \sigma \nabla \Phi, n \rangle = I \text{ auf } \Gamma, \quad (5)$$

$$\langle \sigma \nabla \Phi, n \rangle = 0 \text{ auf } \Gamma_D \quad (6)$$

ergibt. In der ersten Zusatzbedingung 2 setzen wir $\omega = 1$ in Ω_r und $0 < \omega \ll 1$ in Ω_t . Dadurch wird bewirkt, dass der Absolutbetrag der optimierten Stromdichte nur im Zielgebiet größere Werte als ϵ annehmen darf. Durch die zweite Zusatzbedingung 3 wird eine Sicherheitsvorschrift von maximal 2 mA pro Elektrode in das Optimierungsfunktional eingebracht. Die Zusatzbedingungen 4 bis 6 beschreiben, wie

sich die Stromdichte $\sigma \nabla \Phi$ bei vorgegebenen ein- und ausgeleiteten Strömen auf den tES Elektroden Γ über die quasistatischen Maxwell-Gleichungen errechnen lässt.

Wie in [1] (dort wird tiefer auf die mathematische Details eingegangen) gezeigt, lässt sich dieses Optimierfunktional umformulieren und durch L_2 - und L_1 -Regularisierungsterme erweitern, sodass sich folgendes Optimierfunktional ergibt:

$$\text{minimize }_{\mathbf{I} \in D(\Gamma)} f(s) = - \int_{\Omega_t} \langle \mathbf{A}\mathbf{I}, \mathbf{e} \rangle + \alpha \int_{\Gamma} \mathbf{I}^2 dx + \beta \|\mathbf{I}\| \quad (7)$$

$$\text{in Abhängigkeit von } \quad \omega |\mathbf{A}\mathbf{I}| \leq \epsilon$$

Im ersten Teil der Gleichung 7 wird eine Lösung gesucht, die die gleiche Richtung wie der Zielvektor e und eine hohe Stromdichte hat. Das Maximum wird erreicht, wenn die Richtung genau übereinstimmt, wenn die Lösung orthogonal zum Zielvektor liegt, wird sie 0. Das Minus vor dem Integral bewirkt, dass das Maximum hier zu einem Minimum der Gleichung wird. Der mittlere Term $\alpha \int_{\Gamma} I^2 dx$ beschreibt die L_2 -Norm, und der letzte Term $\beta \|\mathbf{I}\|$ die L_1 -Norm. Der Regularisierungsoperator α (L_2 - Norm) sorgt für glatte Lösungen, während der Regularisierungsoperator β (L_1 -Norm) für fokale Lösungen für die ein- und ausgeleiteten Ströme sorgt. Wichtet man also α sehr stark, dann resultiert eine glatte Lösung, sodass kleine Ströme auf möglichst vielen Elektroden bevorzugt werden, während eine stärkere Wichtung von β zu fokalen Lösungen führt, d.h. stärkere Ströme auf so wenig Elektroden wie möglich. Mit $\alpha > 0$, $\beta = 0$ und $\alpha = 0$, $\beta > 0$ können also stark verschiedene optimierte Elektroden-Setup's erzeugt werden. Für diese Arbeit werden für die Parameter α , β und ϵ die gleichen Werte genutzt wie in [1]. In der Zusatzbedingung setzen wir wieder $\omega = 1$ in Ω_r und $0 < \omega \ll 1$ im Zielgebiet Ω_t , wodurch die Stromdichte außerhalb des Zielgebietes einen bestimmten Wert ϵ nicht überschreiten darf. Dadurch wird die Fokalität des Stromflusses sichergestellt.

Zur numerischen Diskretisierung des vorangehenden Optimierungsproblems wird die Finite-Elemente-Methode genutzt, woraus sich das diskretisierte Optimierungsproblem ergibt:

$$-\langle \mathbf{B}\mathbf{I}_s, \tilde{\mathbf{e}} \rangle + \alpha \langle \mathbf{I}_s, \mathbf{I}_s \rangle + \beta \|\mathbf{I}_s\|_1 \rightarrow \min_{\mathbf{I}_s \in \mathbb{R}^{S-1}} \quad (8)$$

$$\text{in Abhängigkeit von } \quad \omega_i |(B\mathbf{I}_s)_i| \leq \epsilon.$$

Für die numerische Lösung des diskretisierten Optimierungsproblems wird eine

Variante der Lagrange-Multiplikatoren genutzt. Die ADMM (aus dem Englischen alternating direction method of multipliers) dient dazu durch Bedingungen eingeschränkte Optimierungsprobleme zu lösen. Es werden $B\mathbf{I}_S = \mathbf{y} \in \mathbb{R}^{3N}$ (mit N die Anzahl der Finite-Elemente-Knoten) und $\mathbf{I}_S = \mathbf{z} \in \mathbb{R}^{S-1}$ (mit S die Anzahl der Elektroden) substituiert und es ergibt sich die folgende Lagrange-Funktion $L_{\mu_1, \mu_2}(\mathbf{I}_S, \mathbf{y}, \mathbf{z}, p, p_1, p_2)$, die wiederum minimiert wird:

$$\begin{aligned} L_{\mu_1, \mu_2}(\mathbf{I}_S, \mathbf{y}, \mathbf{z}, \mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2) &= \alpha \langle \mathbf{z}, \mathbf{z} \rangle + \beta \|\mathbf{z}\|_1 + \frac{\mu_1}{2} \langle \mathbf{z} - \mathbf{I}_S, \mathbf{z} - \mathbf{I}_S \rangle \\ &+ \langle \mathbf{z} - \mathbf{I}_S, \mathbf{p}_1 \rangle - \langle \mathbf{y}, \tilde{\mathbf{e}} \rangle + \frac{\mu_2}{2} \langle \mathbf{y} - B\mathbf{I}_S, \mathbf{y} - B\mathbf{I}_S \rangle + \langle \mathbf{y} - B\mathbf{I}_S, \mathbf{p}_2 \rangle \end{aligned} \quad (9)$$

in Abhängigkeit von $\omega_i |\mathbf{y}_i| \leq \epsilon$.

$\mu_1, \mu_2 \in \mathbb{R}$ und $p_1 \in \mathbb{R}^{S-1}, p_2 \in \mathbb{R}^{3N}$ sind die Langrange Parameter und Bestandteil der Lagrange Dualität [29], die eine Umformulierung und Differenzierung der Funktion nach den jeweiligen Parametern $\mathbf{I}_S, \mathbf{y}, \mathbf{z}, \mathbf{p}_1$ und \mathbf{p}_2 ermöglichen. Für die einzelnen Parameter ergibt sich:

$$\begin{aligned} \mathbf{I}_S^{k+1} &= (\mu_1 Id + \mu_2 B^{tr} B)^{-1} (\mu_1 \mathbf{z}^k - \mathbf{p}_1^k + \mu_2 B^{tr} \mathbf{y}^k - B^{tr} p_2^k) \\ \mathbf{y}_i^{k+1} &= \begin{cases} \frac{\epsilon}{\omega_i} \frac{(B\mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i}{|(B\mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i|} & \text{wenn } |(B\mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i| > \frac{\epsilon}{\omega_i}, \\ (B\mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i & \text{sonst.} \end{cases} \end{aligned}$$

$$\mathbf{z}^{k+1} = \left(\tilde{\mathbf{I}}d^{tr} \tilde{\mathbf{I}}d + \alpha Id \right)^{tr} \left(\sqrt{\frac{\mu_1}{2}} \mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\sqrt{2\mu_1}} \mathbf{p}_1^k - \frac{1}{\sqrt{2\mu_2}} \beta \right)$$

und für die Dualitätsvariablen:

$$\mathbf{p}_1^{k+1} = \mu_1 (\mathbf{p}_1^k + \mathbf{I}_S^{k+1} - \mathbf{z}^{k+1})$$

,

$$\mathbf{p}_2^{k+1} = \mu_2 (\mathbf{p}_2^k + B\mathbf{I}_S^{k+1} - \mathbf{y}^{k+1})$$

Aus diesen Schritten wurde der, in der Abb. 8 dargestellte und für die Optimierung verwendete ADMM-Algorithmus entwickelt und zusammengesetzt.

Algorithm 1 Algorithm for the discretized minimization problem ($\bar{\mathbf{P}}_{\epsilon}^{\alpha, \beta}$).

```
1: Input:  $B, \epsilon, \mu_1, \mu_2, \alpha, \beta, \omega, \tilde{\mathbf{e}}, \mathbf{I}_{prev}, \mathbf{I}_S^0, \mathbf{p}_1^0, \mathbf{p}_2^0, \mathbf{z}^0, \mathbf{y}^0, N, TOL$ 
2:  $k = 0$ 
3: while  $k < 3$  or  $\|\mathbf{I}_S^k - \mathbf{I}_{prev}\| > TOL$  do
4:    $\mathbf{I}_{prev} = \mathbf{I}_S^k$ 
5:    $\mathbf{I}_S^{k+1} = (\mu_1 Id + \mu_2 B^{tr} B)^{-1} (\mu_1 \mathbf{z}^k - \mathbf{p}_1^k + \mu_2 B^{tr} \mathbf{y}^k - B^{tr} \mathbf{p}_2^k)$ 
6:   for  $i = 1, \dots, 3N$  do
7:     if  $|(BI_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_t| > \frac{\epsilon}{\omega_i}$  then
8:        $\mathbf{y}_t^{k+1} = \frac{\epsilon}{\omega_i} \frac{(BI_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i}{|(BI_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_i|}$ 
9:     else
10:       $\mathbf{y}_t^{k+1} = (BI_S^{k+1} + \frac{1}{\mu_2} \mathbf{p}_2^k + \frac{1}{\mu_2} \tilde{\mathbf{e}})_t$ 
11:    end if
12:  end for
13:   $\mathbf{z}^{k+1} = (\tilde{I}^{tr} \tilde{I}d + \alpha Id)^{-1} \tilde{I}^{tr} (\sqrt{\frac{\mu_1}{2}} \mathbf{I}_S^{k+1} + \frac{1}{\sqrt{2\mu_1}} \mathbf{p}_1^k - \frac{1}{\sqrt{2\mu_1}} \beta)$ 
14:   $\mathbf{p}_1^{k+1} = \mu_1 (\mathbf{p}_1^k + \mathbf{I}_S^{k+1} - \mathbf{z}^{k+1})$ 
15:   $\mathbf{p}_2^{k+1} = \mu_2 (\mathbf{p}_2^k + BI_S^{k+1} - \mathbf{y}^{k+1})$ 
16:   $k = k + 1$ 
17: end while
18:  $\delta = \frac{4\epsilon}{\|\mathbf{I}_S^{k+1}\|_{\mathcal{M}(\Gamma)}}$ 
19: return  $\mathbf{I}_S^{k+1}, \delta, k, \|\mathbf{I}_S^{k+1}\|_{\mathcal{M}(\Gamma)}$ 
```

Abbildung 8 Der verwendete ADMM-Algorithmus zur Optimierung der Elektrodenkonfiguration und Ströme [1]

3.3 Veränderung der neuronalen Aktivität durch tDCS

Durch eine Strominduktion von außen kann die Aktivität des Neuronennetzwerkes erregt oder gehemmt werden. Welcher der beiden Zustände dabei erreicht wird, liegt, wie bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt, daran, in welche Richtung stimuliert wird. Ein weiterer wichtiger Punkt, sind die Fokalität und die Richtungsübereinstimmung mit dem Ziel wie, Creutzfeld et al. [30] und Bindman et al. [31] an Katzen und Ratten gezeigt haben. Aufgrund von aktuellen Sicherheitsvorschriften [32] darf in einer praktischen Anwendung mit maximal 4 mA bei einer maximalen Behandlungsdauer von 40 Minuten und 7,2 Coulomb stimuliert werden. Durch die Stimulation werden keine Aktionspotentiale erzeugt, doch wird das Ruhemembranpotential verändert und dadurch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Aktionspotentiale ausgelöst werden. Durch höhere Stromstärken könnte der Patient, insbesondere bei dem Hoch- und Runterregulieren des Stroms zu Anfang und Ende des Experimentes, Schmerzen verspüren oder sogar Verbrennung

erleiden, wenn die Stromstärke sehr hoch oder die Elektrodengröße sehr klein gewählt wird bzw. die Elektroden nicht ausreichend mit Elektroden-Gel oder NaCl-Lösung versehen sind. Dadurch können hohe Impedanzen resultieren. Mit den normalerweise verwendeten Stromstärken und der Vorsicht beim Gelen der Elektroden, sowie bei moderatem Anstieg der Stromstärke, zu Beginn und Ende des Experiments, ist dies jedoch nicht relevant.

4 Vom MRT-Bild zum Finite-Elemente-Kopfmodell

In diesem Kapitel wird erläutert, wie aus den MRT-Bildern eines Probanden ein realistisches Kopfmodell erstellt wird. Für die Durchführung dieser Schritte werden ausschließlich frei verfügbare Softwarepakete genutzt. Vor der Bearbeitung mit FSL müssen die Bilder vom DICOM-Standard in das Dateiformat NIFTI umgewandelt werden, dies kann z.B. mit einer MATLAB Routine oder einer Software aus dem Internet (z.B. [dcm2nii¹](http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii)) durchgeführt werden.

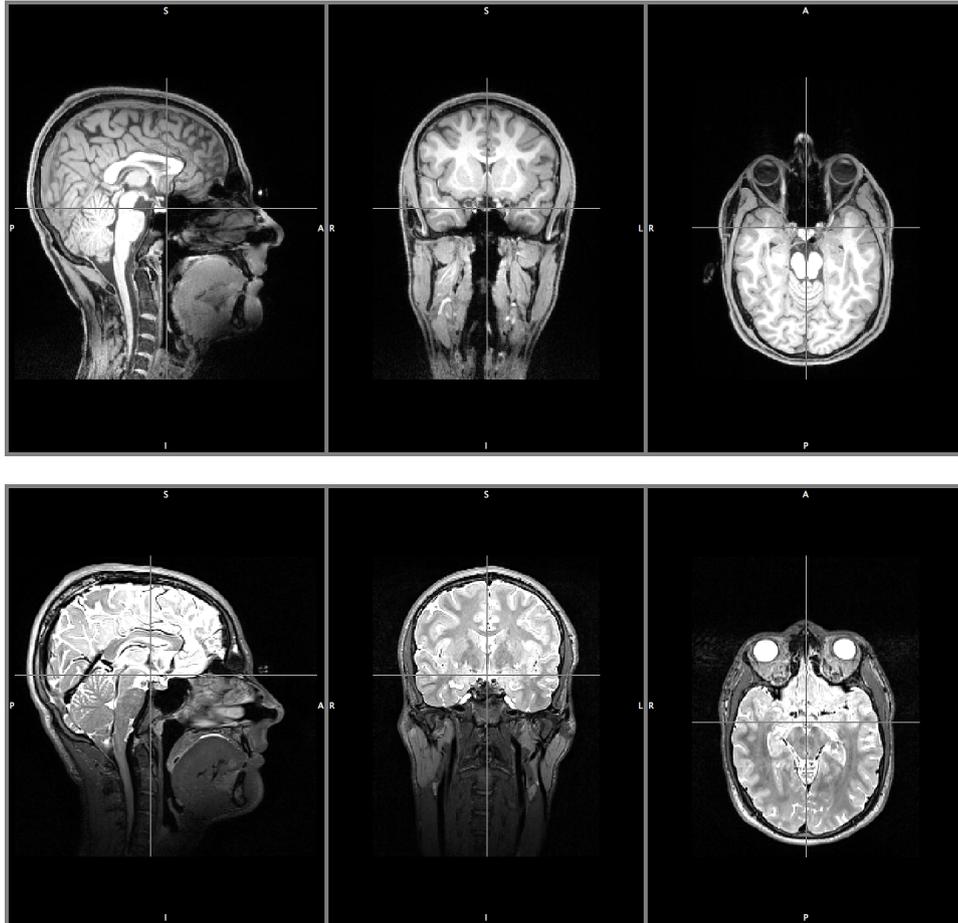


Abbildung 9 Verwendeter MRT-Datensatz: T_1 (obere Reihe) und T_2 (untere Reihe) gewichtete MRT-Bilder eines Probanden im sagittalen (links), coronalen (mitte) und axialen (rechts) Schnitt

Der verwendete MRT-Datensatz (zu sehen in Abb. 9) wurde mit einem 3 Tesla Siemens MRT-Scanner aufgenommen und hat eine Größe von 192 mm x 256 mm x 256 mm bei einer Auflösung von 1 mm x 1 mm x 1 mm. Zur Unterscheidung der rechten von der linken Seite wurden Gadolinium-Marker in die Ohren gesetzt, so konnten die Seiten identifiziert werden. Es sind deutlich die Unterschiede in der Gewichtung der Bilder nach T_1 - und T_2 -Relaxationszeit zu sehen. Die hellen

¹<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>

Bereiche in dem T_2 -Bild stellen das CSF dar, was eine Segmentierung der inneren Schädelkante ermöglicht. Graue und weiße Substanz sind weniger gut voneinander zu unterscheiden. Deshalb wird das T_1 gewichtete (im Folgenden T_1w) Bild für die Segmentierung des Gehirns verwendet, aus dem T_2 gewichteten (im Folgenden T_2w) Bild wird später der Schädel und die darin eingebettete Diplöe (Spongiosa) ermittelt, die im T_1w -Bild nicht zu sehen ist. Aufgrund ihres Wasseranteils ist sie im T_2w -Bild zu erkennen.

4.1 Was ist ein realistisches Kopfmodell?

Realistische Kopfmodelle sind, im Gegensatz zu sphärischen (kugelförmigen) Kopfmodellen, individuell an die Anatomie eines Patienten angepasst. Die Haut, der Schädel und das Gehirn werden bestmöglich ihrer tatsächlichen Form nachempfunden modelliert. Als Grundlage dafür dienen meist Daten aus MRT- oder CT-Untersuchungen. Realistisch bedeutet allerdings nicht, dass jedes vorhandene Gewebe segmentiert wird. Die Strukturen von Blutgefäßen oder den Hirnhäuten sind zum Teil so filigran, dass sie von manchen Segmentierprogrammen nicht erkannt werden können und sie somit zum umliegenden Gewebe gerechnet werden. Fiederer et al. [33] haben gezeigt, dass Blutgefäße mit Hilfe eines Filters aus einem 7 Tesla MRT-Bild, mit einer isotropen Auflösung von 0,6 mm, segmentiert werden können. Ihre Ergebnisse zeigen, dass die Segmentierung durchaus Einfluss auf die EEG Quellenlokalisierung hat, bei der ein sehr hoher Grad an Genauigkeit benötigt wird. Für die Zwecke dieser Arbeit können die Blutgefäße aber vernachlässigt werden.

Die Segmentierung der Dura mater auf die Stromleitung im Kopf wurde von Ramon et al. [34] untersucht, und auch hier ist ein Einfluss auf den Stromfluss zu sehen. Aufgrund der Schwierigkeit der Segmentierung wird aber auch die Dura mater in dieser Arbeit vernachlässigt.

Die extrakranialen Gewebe werden in dieser Arbeit homogenisiert und durch ihren „bulk“- Wert modelliert, d.h. einen isotropen, konstanten Wert über die gesamte Kopfhaut. Ähnlich homogenisiert man die graue Substanz und das CSF Kompartiment, woraus sich eine Anzahl von sechs Kompartments ergibt, aus denen ein realistisches Modell des Kopfes nachgestellt werden kann [7], [35]. Die für die Simulation verwendeten Leitwerte der einzelnen Kompartments sind in Tab. 1 aufgeführt. Andere Studien nutzen möglicherweise andere Werte, dies liegt daran, dass nicht für alle Gewebe restlos geklärt ist, welche Leitfähigkeit sie besitzen.

Hinzu kommt, dass sich die Leitfähigkeit des Schädels mit zunehmendem Alter und zunehmender Ossifikation (Verknöcherung) verringert [36].

Gewebe	Leitfähigkeit [Sm^{-1}]
Haut	0,43
Substantia compacta	0,007
Diplöe	0,025
CSF	1,79
graue Hirnsubstanz	0,33
weiße Hirnsubstanz	0,14

Tabelle 1 Für die Simulation genutzten Leitfähigkeitswerte der unterschiedlichen Gewebe [37] [38] [7] [13]

Für diese Arbeit werden vier Kopfmodelle bestehend aus den sechs Kompartimenten Haut, Substantia compacta, Diplöe, CSF, graue Substanz und weiße Substanz erstellt, lediglich in einem der Kopfmodelle wird der Spongiose Schädel ausgelassen, um dessen Einfluss auf den Stromfluss im Schädel zu untersuchen. In Tab. 2 werden die vier verwendeten Kopfmodelle mit den verschiedenen Eigenschaften aufgezählt und benannt. Die Benennung erfolgt nach den unterschiedlichen Eigenschaften. Neben dem Kopfmodell ohne Spongiosa (*Modell-os*) und einem unkorrigierten Kopfmodell (*Modell-uk*) werden noch zwei korrigierte Modelle verglichen. Diese unterscheiden sich in der Dicke der inneren und äußeren kompakten Schädelschichten, welche den spongiosen Schädel umgeben. Bei dem *Modell-comp2mm* beträgt die Dicke mindestens zwei Millimeter, bevor Bereiche des spongiosen Schädels beginnen, bei dem *Modell-comp1mm* beträgt diese nur einen Millimeter. Die Gesamtdicke des Schädels und die Auflösung von 1 mm x 1 mm x 1 mm bleibt bei allen Kopfmodellen gleich. Aufgrund der deutlich schlechteren Leitfähigkeit des kompakten Schädels wird vermutet, dass, je mehr kompakter Schädel über dem Zielgebiet vorhanden ist, die Stromdichte in intrakranialen Geweben geringer wird.

4.1.1 Segmentierung mit FSL

FSL² ist eine Analysetoolbox der Analysegruppe des FMRIB (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) für die Bearbeitung und Auswertung funktionaler,

²<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>

Bezeichnung	Eigenschaften
Modell-comp2mm	Das Kopfmodell ist manuell korrigiert und die Substantia compacta hat überall mindestens eine Dicke von 2 mm
Modell-comp1mm	Das Kopfmodell ist manuell korrigiert und die Substantia compacta hat überall mindestens eine Dicke von 1 mm
Modell-os	Das Kopfmodell ist manuell korrigiert, der Schädel besteht nur aus Substantia compacta
Modell-uk	Das Kopfmodell wird nicht manuell korrigiert

Tabelle 2 Die vier verschiedenen Kopfmodelle

struktureller und Diffusions MRT-Datensätze [39]. Die Software kann aus dem FSL-Wiki des FMRIB heruntergeladen werden, auf dieser Seite finden sich auch Tipps und Tutorials zu den einzelnen Bausteinen.

Für die Datenvorbehandlung und Segmentierung wurden die drei Werkzeuge FLIRT, BET und FAST genutzt. Die Werkzeuge können entweder über ein Grafisches User Interface oder über die Kommandozeile des jeweiligen Betriebssystems bedient werden, die Prozesszeit beträgt je nach Programm und Hardware wenige Sekunden bis einige Minuten.

Der erste vorbereitende Schritt ist die Registrierung des T_2w -Bildes auf das T_1w -Bild, so wird auf die möglicherweise unterschiedlichen Liegepositionen zwischen beiden Sequenzen eingegangen und die Bilder in ein Koordinatensystem transformiert. Die Registrierung wird mit dem FLIRT-Werkzeug [40] [41] durchgeführt. Nachdem die Bilder registriert sind, können, mit Hilfe des BET- (Brain Extraction Tool) Werkzeuges [42], der Schädel und die extrakraniellen Gewebe entfernt werden, so dass nur die intrakraniellen Gewebe und das CSF erhalten bleiben. Bei einem weiteren Durchlauf des T_2w -Bildes mit der Unterfunktion BET2 [43] können zusätzlich Masken für Haut und Schädel sowie Annäherungen für die äußere und innere Schädellinie erstellt werden, welche für die Rekonstruktion des spongiosen Schädels benötigt werden. Maske bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein zusammengehöriges Gewebe als eine Ansammlung von Voxeln mit dem gleichen Wert gespeichert wird. Aufgrund der verschiedenen Gewichtungen der Bilder werden die Schritte sowohl für das T_1w - als auch für das registrierte T_2w -

Bild durchgeführt. Das Bild des extrahierten Gehirns aus dem T_1 w-MRT dient zur Segmentierung des Gehirns, während das T_2 -MRT deutlich bessere Ergebnisse für die Masken des kompakten Schädels gibt. Eine Segmentierung des spongiosen Schädels ist mit diesem Programm nicht möglich, weshalb diese separat in einem weiteren Programm erstellt wird. Dies wird im nächsten Kapitel näher erläutert. Nach der Extraktion des Gehirns kann dieses Bild mit FAST [44] segmentiert werden. Zunächst muss ausgewählt, werden ob ein T_1 w- oder ein T_2 w-Bild als Input dient und wieviele Klassen (Gewebe) segmentiert werden sollen. Anschließend kann entschieden werden, ob die Segmente in einem Bild oder als einzelne Masken ausgegeben werden sollen, für die manuelle Korrektur werden die Segmente als einzelne Masken benötigt. Vor der Segmentierung führt das Programm eine Bias-Feld Korrektur für räumliche Intensitätsabweichungen durch und minimiert so Segmentierungsfehler durch Bildartefakte. Dieser Schritt wird mit dem im vorherigen Schritt erhaltenen Bild des Gehirns aus dem T_1 - Bild durchgeführt. Nachdem alle Bildbearbeitungsschritte mit FSL durchgeführt sind, können die erhaltenen Masken manuell korrigiert werden.

4.1.2 Korrektur mit Seg3D

Die aus Abschnitt 4.1.1 erhaltenen Masken werden mit dem Programm zur Segmentierung und Datenvorbehandlung Seg3D³ [45] des SCI Institutes der University of Utah auf Fehler untersucht und manuell korrigiert. Mit diesem Programm wird zusätzlich auch die Modellierung des spongiosen Schädels durchgeführt. Im Gegensatz zu FSL sind bei Seg3D alle Werkzeuge innerhalb des Programms enthalten und müssen nicht über verschiedene Interfaces aufgerufen werden. Dies ist insofern von Vorteil, dass jede Korrektur, die vorgenommen wird, sofort zu sehen ist.

Zunächst werden das T_1 w- und T_2 w- Bild als Daten Volumen mit Grauwerten und anschließend die mit FSL erstellten Masken für CSF, graue und weiße Substanz, Haut und Schädel, mit innerer und äußerer Schädelgrenze, hochgeladen. Der erste bearbeitende Schritt ist die Segmentierung des spongiosen Schädels. Dazu wird erst mit der Funktion Mask Data der Bereich des T_2 w- Bildes ausgeschnitten, der unter der Maske des Schädels liegt. Hier kann es passieren, dass die Maske des Schädels an den äußeren Rändern einzelne Voxel des CSF bzw.

³<http://www.sci.utah.edu/cibc-software/seg3d.html>

der Haut mit einschließt und es hier zu Segmentierungsfehlern kommen kann. Das T_2w -Bild wird genommen, da die Spongiosa im T_1w -Bild nicht zu erkennen ist. Der erhaltene Bildausschnitt wird mit einem Thresholdverfahren in zwei Segmente unterteilt, Spongiosa und Hintergrund. Kompakter Knochen wird hier als Hintergrund detektiert, da er im MRT schwarz abgebildet wird. Nun werden die Masken des Spongiosen und des kompakten Schädels miteinander kombiniert und ergeben so die Maske eines Schädels mit zwei Segmenten. Mit den Masken der inneren und äußeren Schädellinie kann nun für die beiden Kopfmodelle mit 1 mm bzw. 2 mm minimaler Schädelstärke mit Hilfe eines Dilationverfahrens diese Stärke sichergestellt werden.

Ist der Schädel mit kompakten und spongiosen Kompartments erstellt, kann er visuell auf Fehler untersucht und manuell korrigiert werden. Mögliche Fehler sind falsche Segmentierung von Voxeln als Spongiosa außerhalb des Schädels oder Voxel so dicht am Schädelrand, dass Berührungspunkt mit dem CSF bzw. der Haut entstehen. Zur Veranschaulichung dieser Fehlerbilder sind Beispiele in Abb. 10 dargestellt. Da dies anatomisch nicht korrekt ist und der Strom, aufgrund der hohen Leitfähigkeit des CSF und des spongiosen Schädel gegenüber dem kompakten Schädel, bevorzugt durch solche Berührungspunkte fließen würde, müssen solche Stellen korrigiert werden. Diese Korrekturen werden mit einer Pinselfunktion durchgeführt, die es erlaubt, einem Voxel manuell einen anderen Wert zuzuweisen.

In den Abb. 11 und 12 sind die finalen Segmentierungen der Kopfmodelle im Schnitt des späteren Zielgebietes zu sehen, die für den weiteren Verlauf verwendet werden. Unterschiede zwischen den Modellen sind in den spongiosen Bereichen des Schädels zu sehen. Die Schicht im Modell-comp2mm ist deutlich dünner und spärlicher als bei den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk. Fehler im Modell-uk sind in dieser Ansicht kaum zu sehen, nur auf der unteren linken Kopfseite (im Bild rechts) entsteht ein Kontakt zwischen Spongiosa und Haut. Im Bereich des somatosensorischen Kortex sind keine Fehler zu erkennen.

Desweiteren fällt auf, dass in allen Kopfmodellen eine große Menge an CSF, vor allem in den Falten und Windungen des Gehirns, vorhanden ist. Seg3D gibt das Volumen des CSF mit 236 ml an. Dieser Wert liegt mit mehr als 25% über dem maximalen Normalwert (vgl. 2.1.3).

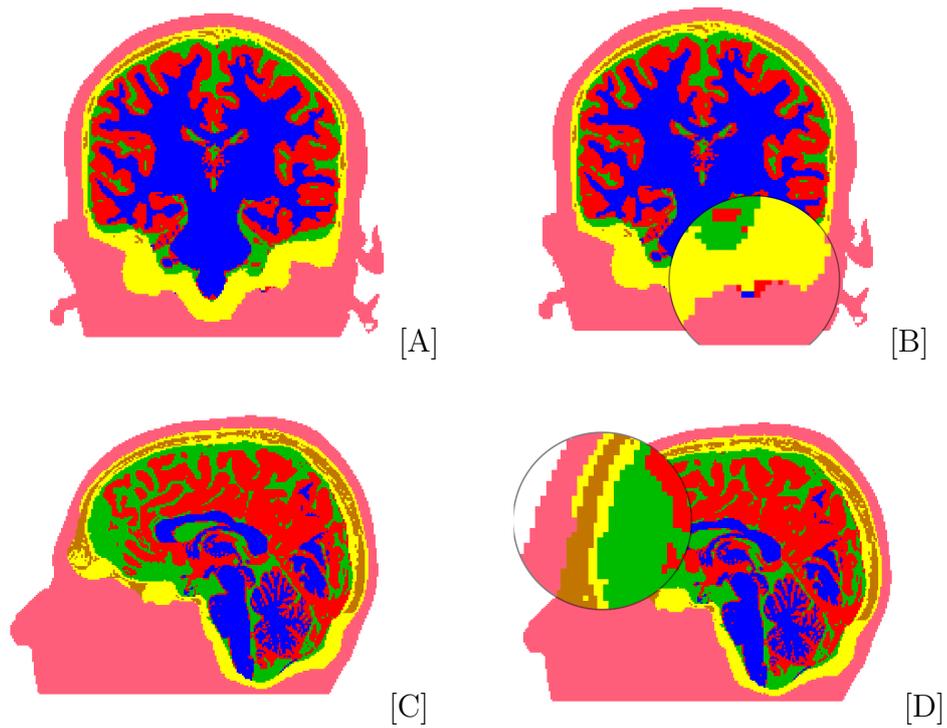
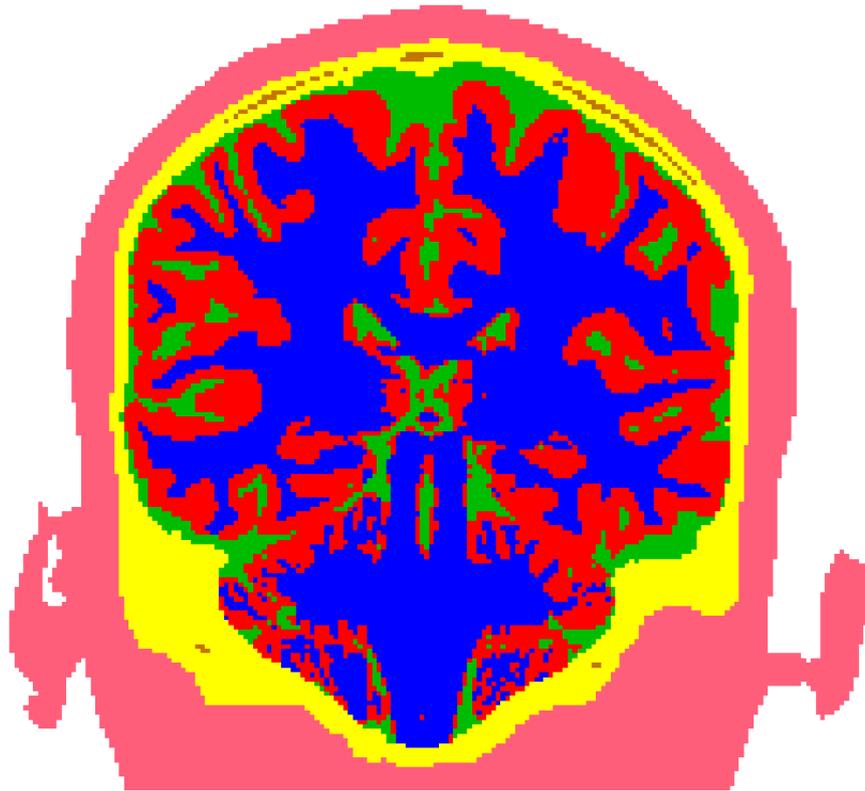
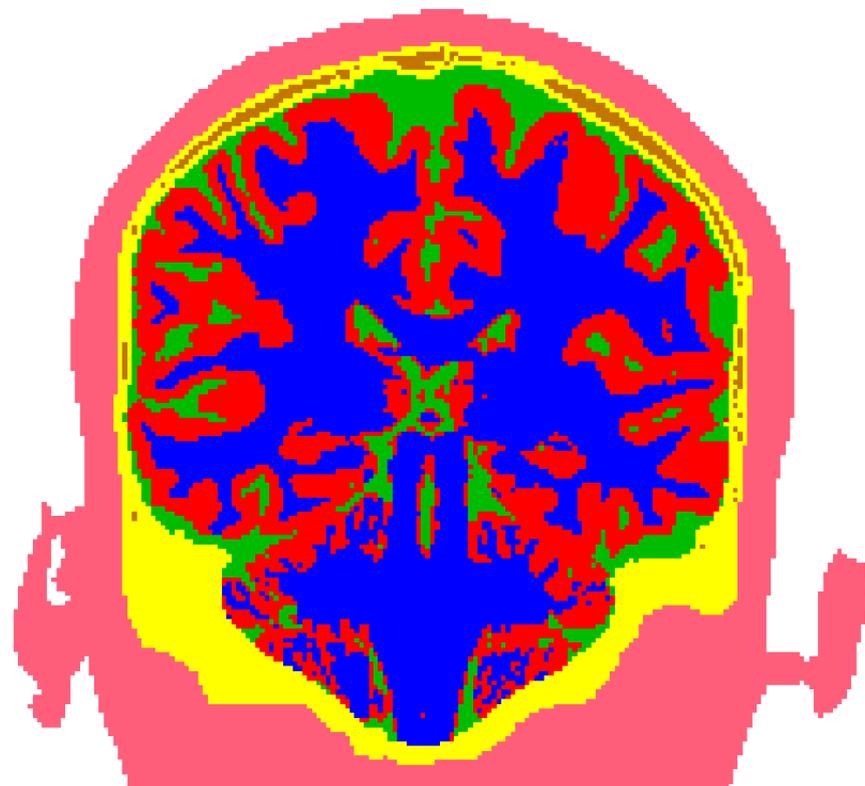


Abbildung 10 Bilder des unkorrigierten 6-Kompartiment Kopfmodells, bestehend aus den Kompartments Haut (Pink), Substantia compacta (Gelb), Substantia spongiosa (Braun), CSF (Grün), graue Substanz (Rot) und weiße Substanz (Blau); [A] Kopf in Coronalem Schnitt [B] Coronaler Schnitt, Vergrößerung zeigt falsch segmentiertes Gewebe als graue bzw. weiße Substanz außerhalb des Schädels [C] Kopf in Sagittalem Schnitt [D] Sagittaler Schnitt, Vergrößerung zeigt Kontakt zwischen spongiosem Schädel und Haut

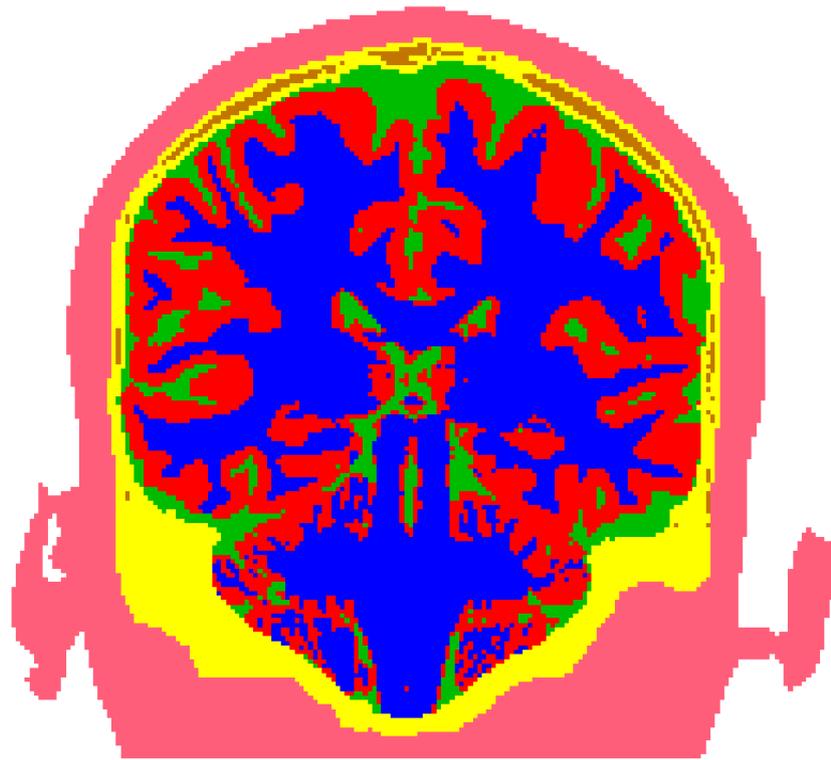


[A]

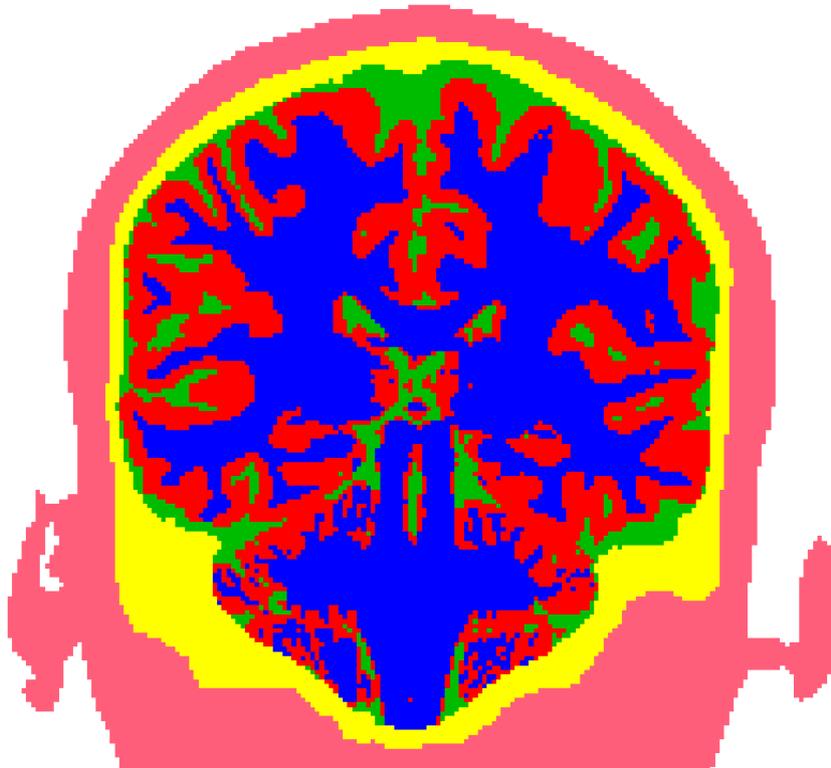


[B]

Abbildung 11 Finale Segmentierung der verschiedenen Kopfmodelle (1) [A] Modell-comp2mm [B] Modell-comp1mm (das Farbschema ist wie in Abb. 10 gewählt)



[C]



[D]

Abbildung 12 Finale Segmentierung der verschiedenen Kopfmodelle (2) [C] Modell-uk
[D] Modell-os (das Farbschema ist wie in Abb. 10 gewählt)

4.2 Erstellung des FEM- Modells mit SimBio

Das segmentierte Volumenleitermodell kann nun mit dem Programm SimBio-VGRID⁴ in ein Finite-Elemente-Modell umgewandelt werden. Jedes Voxel entspricht hier einem 1 mm^3 Element, dem, anhand des Kompartments zu dem es gehört, ein Leitfähigkeitswert σ zugewiesen wird. Aus allen Elementen zusammen ergibt sich ein Finite-Elemente-Gitter mit sechs verschiedenen Leitfähigkeiten. Ein sogenannter „node-shift“, also eine Verschiebung der Knoten, sorgt dafür, dass die Knoten der Elemente an den Grenzen zu den Gittern anderer Segmente an die Geometrie der Gewebe angepasst werden [46]. Das Ergebnis des node-shift ist in Abb. 13 zu sehen, als Vergleich wird ein Bild der Segmentierung vor dem node-shift gezeigt.

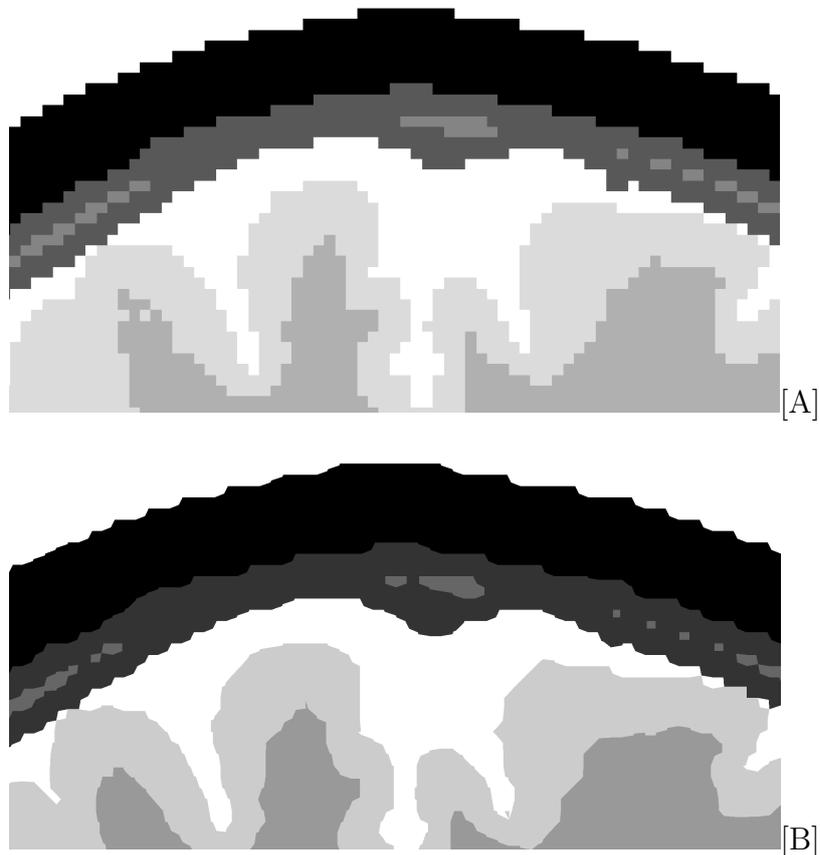


Abbildung 13 Abbildung Segmentierung vor und nach dem node-shift: [A] zeigt die Segmentierung ohne node-shift in [B] wird ein Bild des Finite-Elemente-Gittes nach dem node-shift gezeigt

Den Elementegittern werden die unterschiedlichen Leitfähigkeitswerte zugewiesen und die Simulation wird an diesen Modellen durchgeführt. Das Finite-Elemente-

⁴<http://vgrid.simbio.de>

Modell des korrigierten Modells-comp2mm besteht aus 3200686 Elementen mit 3285132 Knoten und ist in Abb. 14 (dargestellt mit SCIRun⁵) als Beispiel zu sehen.

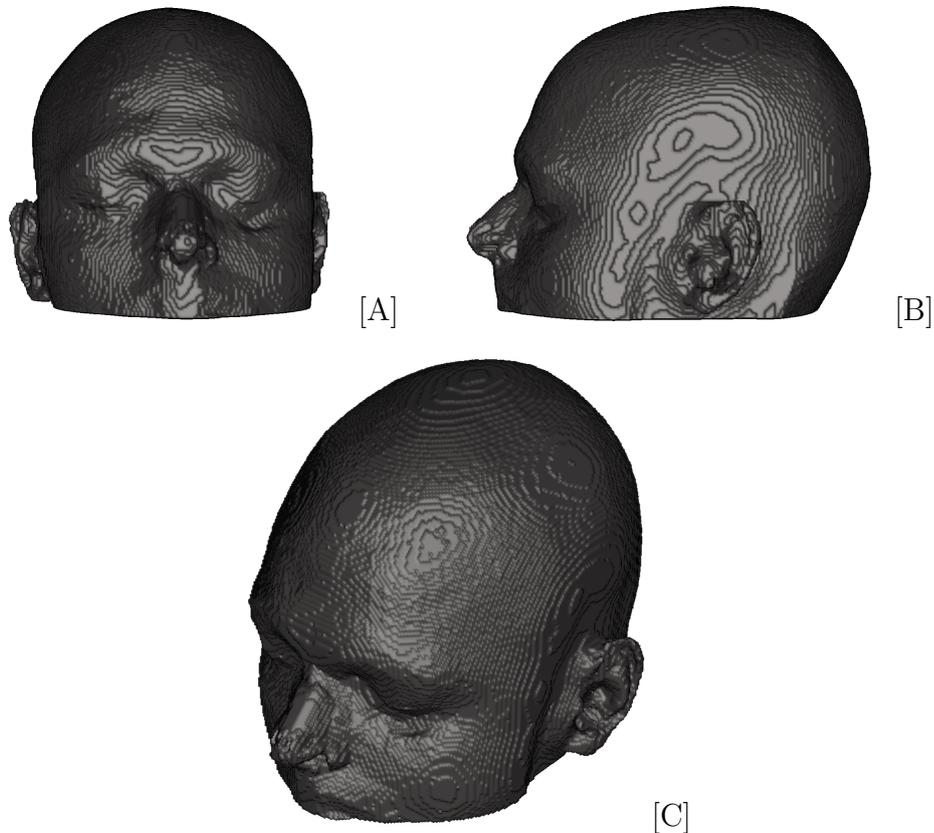


Abbildung 14 Das Modell-comp2mm als Finite-Elemente-Modell aus frontaler Ansicht [A], lateraler Ansicht [B] und von schräg oben [C]

In Tab. 3 sind die Werte aller verwendeten Modelle aufgeführt. Bei dem Vergleich der Werte miteinander fällt auf, dass hier Unterschiede auftreten. Die Modelle haben alle die gleiche Anzahl an Knoten, unterscheiden sich aber in der Anzahl der Elemente, die Unterschiede sind allerdings nur geringfügig. Die meisten Elemente hat das Modell-comp1mm mit 3200690 Elementen gefolgt von dem Modell-comp2mm und dem Modell-os mit jeweils 3200686 und zum Schluss das Modell-uk mit 3200676 Elementen. Zukünftige Untersuchungen werden benötigt, um die Frage zu klären, ob es in diesen Modellen Knoten gibt, die in keinem Element verwendet werden oder Elemente, deren Knoten in der Knotenliste fehlen oder ob Null-Leitfähigkeitselemente existieren und welche Auswirkungen im FEM-Berechnungsprozess daraus resultieren, insbesondere bzgl. der Wahl der iterativen Löser [47], [48]

⁵<http://www.sci.utah.edu/cibc-software/scirun.html>

Kopfmodell	Knoten	Elemente
Modell-comp2mm	32185132	3200686
Modell-comp1mm	32185132	3200690
Modell-uk	32185132	3200676
Modell-os	32185132	3200686

Tabelle 3 Anzahl der Finiten-Elemente und der Knoten in den verschiedenen Kopfmodellen

4.3 Ziellokalisierung mit FSLView

Der Zielvektor für die Stimulation wird mit der Atlasfunktion von FSLView bestimmt. Mit dieser Funktion wird ein neurophysiologisch-anatomischer Atlas auf die Segmentierung gelegt und es können verschiedene Gebiete angezeigt werden. Hier wird das Brodmann Areal 3b des primären somatosensorischen Kortex der linken Hemisphäre ausgewählt. Der gewählte Zielvektor, siehe Abb. 19, liegt in der obersten Windung des somatosensorischen Kortex im Bereich der Wahrnehmung der Hand (vgl. Abb. 4) und ist tangential ausgerichtet. Die Lage im oberen Bereich des Areal 3b wurde gewählt, da dort die größten Unterschiede in den spongiosen Schädelbereichen zu sehen sind und deshalb dort wahrscheinlich die größten Veränderungen auftreten werden.

Bei einer praktischen Anwendung der optimierten transkraniellen Gleichstromstimulation an einem Patienten wird zuerst eine kombinierte SEP/SEF-Messung (EEG und MEG) durchgeführt und aus den gewonnenen Daten ein genauer Zielvektor errechnet. Eine Kombination aus EEG und MEG wird genutzt, um die radialen und tangentialen Quellkomponenten gleichermaßen zu rekonstruieren. Das MEG ist weitestgehend blind für die radialen Quellkomponenten und das EEG weist ein schwaches SNR für tangentielle Komponenten auf [49]. Für die Zwecke dieser Studie ist eine Annäherung an diesen Vektor ausreichend.

4.4 Elektrodenkonfiguration und Simulation

Mit der Software Curry 8⁶ wird auf das segmentierte Kopfmodell eine standardisierte 10-20 Elektrodenkappe mit 64 Punktelektroden gesetzt und die Koordinaten der Elektroden ausgelesen. Die Elektroden werden nun zusammen mit dem

⁶<http://www.http://compumedicsneuroscan.com/curry-8-released/>

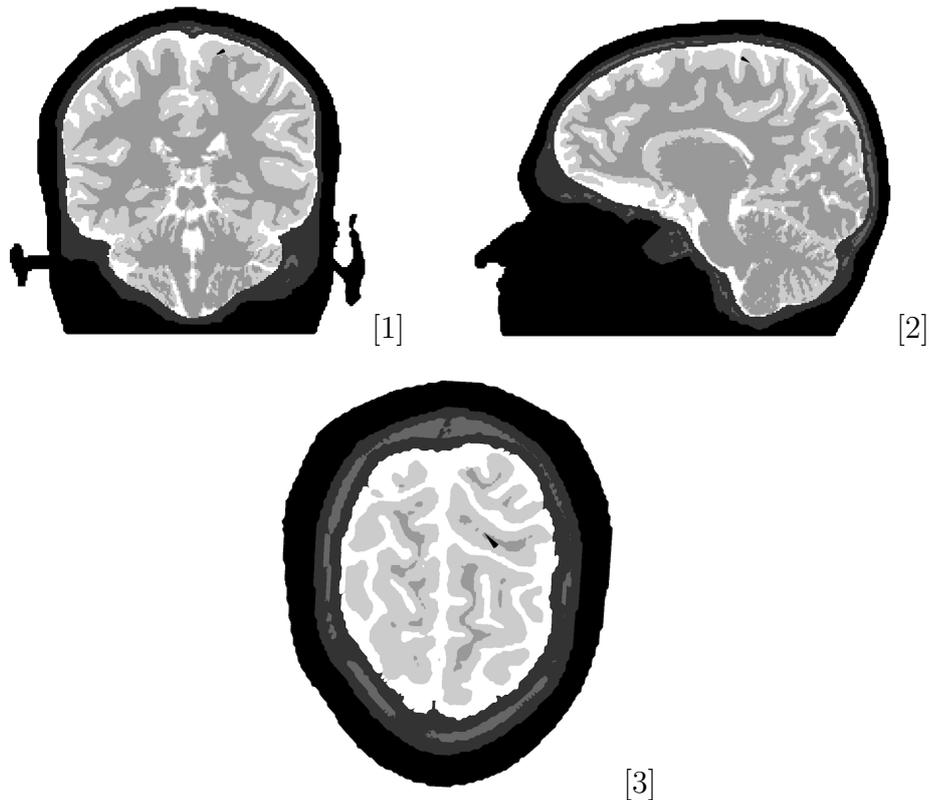


Abbildung 15 Darstellung des FE-Kopfmodells mit Zielvektor

FEM-Modell des Modells-comp2mm genutzt um eine optimierte Elektrodenkonfiguration und das dazugehörige Vektorfeld zu berechnen. Die Lösung des Algorithmus Abb. 8 aus Abschnitt 3.2 mit den individuell erzeugten Elektroden und mit folgenden Parametern $\alpha = 0,0001$, $\beta = 0,0001$, $\epsilon = 0,0005$ und $\omega = 0,00001$ im Zielgebiet ergibt eine Stromverteilung an den Elektroden, die für die Simulation an den weiteren Kopfmodellen verwendet wird. α und β wurden hier gleich gewählt, um eine nennenswerte Stromdichte bei guter Fokalität zu erreichen. In Abb. 16 ist die Elektrodenkonfiguration mit den ein- und ausgeleiteten Strömen an der Kopfoberfläche dargestellt. Durch die Färbung der Elektroden, die durch Punkte dargestellt werden, wird die Stromstärke an den einzelnen Elektroden verdeutlicht. Der schwarze Vektor gibt Lage und Orientierung des Ziels an.

In einem geschlossenen Stromkreis fließt der Strom außerhalb eines Bauteils, in diesem Fall unser Volumenleitermodell, von der Kathode zur Anode und innerhalb eines Bauteils von der Anode zur Kathode. Der Strom wird also durch die Anode C_4 (vgl. Abb.7) mit 1,3 mA in der Nähe des Zielkortex induziert und ein erheblicher Anteil wird durch eine der Kathoden P_z mit ca. - 0,5 mA auf der anderen Seite des Zielgebietes wieder herausgeführt. Durch drei weitere Kathoden (P_4 , FC_4 und T_8) wird Strom, der sich in die entgegengesetzte Richtung des Zielgebietes ausbreitet, direkt wieder aus dem Gewebe hinausgeleitet. Unter diesen

Kathoden ist auch die mit der größten Stromstärke zu finden. Diese beträgt an der Kathode FC₄ -0,6 mA. An den anderen beiden Kathoden ca. -0,1 mA.

An den Elektroden C_z, P₃, F₄ und PO_z werden noch sehr kleine Ströme ein- (P₃, F₄ und PO_z) bzw. aus- (C_z) geleitet, diese sind aber nahezu 0. Die restlichen Elektroden sind weiß, hier werden keine Ströme eingeleitet. Werden die Werte aller positiven und negativen Elektroden zusammen gerechnet, gleichen sich die Stromstärken aus, so dass kein Strom, der induziert wird, im Kopf zurückbleibt. Insgesamt werden hauptsächlich eine Anode und vier Kathoden genutzt um die Stimulation optimal durchzuführen.

Mit dieser Elektrodenkonfiguration werden die Vektorfelder für alle vier Kopfmodelle erzeugt. Die gleiche Konfiguration wird für alle Kopfmodelle verwendet, so dass Unterschiede auf die Segmentierung zurückgeführt werden können.

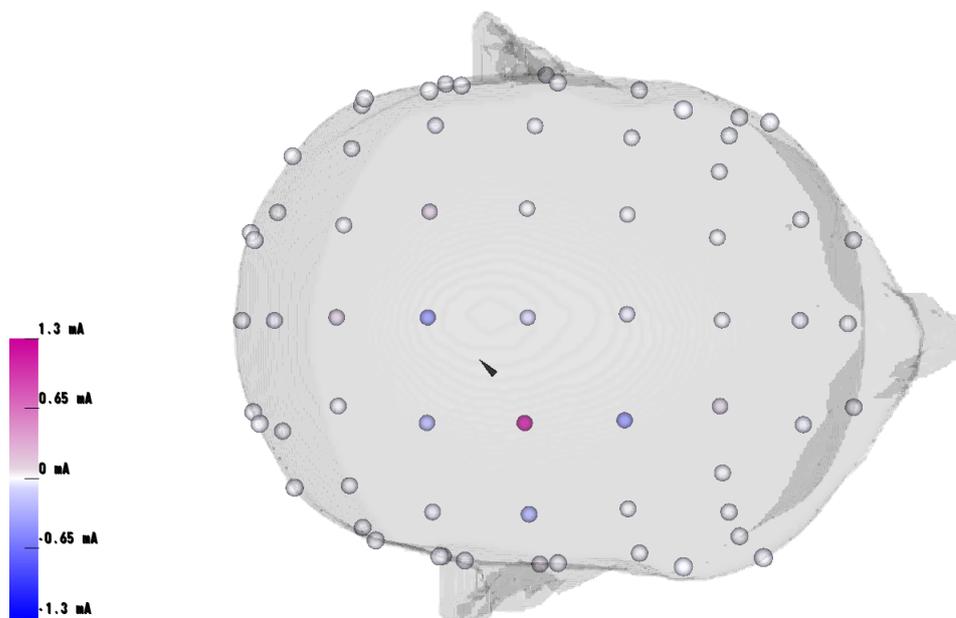


Abbildung 16 Die durch die Optimierung berechnete Verteilung der Elektroden; Rot symbolisiert Anoden, Blau Kathoden. Der Schwarze Vektor zeigt die Lage und die Orientierung des Zielvektors

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Simulationsergebnisse der verschiedenen Kopfm Modelle gezeigt und miteinander verglichen. Dazu werden die erstellten Vektorfelder dargestellt und die Stromdichten mit Hilfe von passenden Farbskalen farblich markiert um eine visuelle Analyse zu ermöglichen. Die Skalen können sich zwischen den verschiedenen Modellen unterscheiden, damit eine Bewertung der unterschiedlichen Stromdichten vorgenommen werden kann. Stromdichten erhalten wir hier, da die Vektoren $\sigma \nabla \Phi$ in einem drei dimensional Element visualisieren, was nicht mit der Stromstärke zu verwechseln ist. In den Gleichungen 10, 11 und 12 wird die Einheit $\frac{A}{m^2}$, die in den Skalen verwendet wird, hergeleitet. Die Richtung des Stromflusses wird durch die konische Form der Vektoren dargestellt.

$$\sigma = \frac{S}{m} = \frac{1}{\Omega m} = \frac{A}{Vm} \quad (10)$$

$$\nabla \Phi = \frac{(\Phi(x) + h) - \Phi(x)}{h} = \frac{V}{m} \quad (11)$$

$$\sigma \nabla \Phi = \frac{A}{Vm} \cdot \frac{V}{m} = \frac{A}{m^2} \quad (12)$$

Die betrachteten Parameter sind die Stromdichte im Zielgebiet, die Stromdichte in benachbarten Gebieten und die Richtungsübereinstimmung der Vektoren mit dem Zielvektor. Zu Beginn wird außerdem die Stromleitung im gesamten Kopf mit Haut und Schädel betrachtet. Für die Darstellungen der Stromleitung im Gehirn werden lediglich die Vektoren für die graue bzw. weiße Substanz gezeigt. Die Ausbreitung der Ströme wird in Schnittbildern des Schädels in coronalen, axialen und sagittalen Schnitten dargestellt. Für die Vektorfelder werden dabei ein bis zwei Ebenen visualisiert, damit diese deutlich zu erkennen sind und nicht in das Schnittbild einschneiden, dadurch kann es allerdings zu kleinen Darstellungsfehlern mit dem darunterliegenden Gewebe kommen, besonders im Bereich der Ohren.

5.1 Stromleitung in der Haut und im Schädel

Die Ausbreitung der induzierten Ströme werden in allen sechs Kompartments des Kopfes als Vektorfeld in einem coronalen Schnitt aus anteriorer Sicht entlang der Anode C₄ (im Folgenden als einzige Anode betrachtet) gezeigt (siehe Abb. 17). Der Zielvektor liegt ca. 1 cm hinter diesem Schnitt und ist nicht zu sehen. Die höchste Stromdichte wird in den Bereichen der Punktelektroden erreicht, wo

die Ströme ein- und ausgeleitet werden. Die Anode ist nahe dem Zielgebiet gelegen und wird rechts und links jeweils von kleineren Kathoden umgeben. Mit der Kathode über dem Schädeldach, und weiteren kleinen Kathoden die in diesem Schnitt nicht zu sehen sind, wird die Richtung für das Ziel so gut wie möglich hergestellt, durch die Kathode an der linken Schädelseite sollen Ströme, die in diese Richtung kanalisiert werden, direkt wieder aus dem Schädel hinausgeleitet werden.

Der Strom breitet sich von der Anode in alle Richtungen gleichmäßig aus und wird an den Kathoden wieder aus dem Kopf herausgeleitet. Direkt an den Punktelektroden liegen extrem hohe Werte vor, da sie nur aus einem 1 mm^3 Element bestehen und der induzierte Strom dort dementsprechend in einer sehr hohen Dichte vorliegt. Dies ist auch der Grund, warum keine Skala gezeigt wird, da die Werte von $1 - 300 \frac{\text{A}}{\text{m}^2}$ reichen und eine sinnvolle Skalierung so nicht ermöglichen. In der Praxis wird der Strom über Elektroden mit größeren Flächen induziert, sodass solche hohen Stromdichten nicht entstehen können. Die Modellierung der Elektrodenoberfläche wurde von Pursianinen et al. [8] untersucht und es wurde herausgefunden, dass sogenannte Complete-Electrodes-Modell, die die Elektrodenoberfläche mitbetrachten, zu realistischeren Ergebnissen führen. Point-Electrodes-Modell (PEM) sind allerdings der aktuelle Standard und für die Zwecke dieser Arbeit ausreichend.

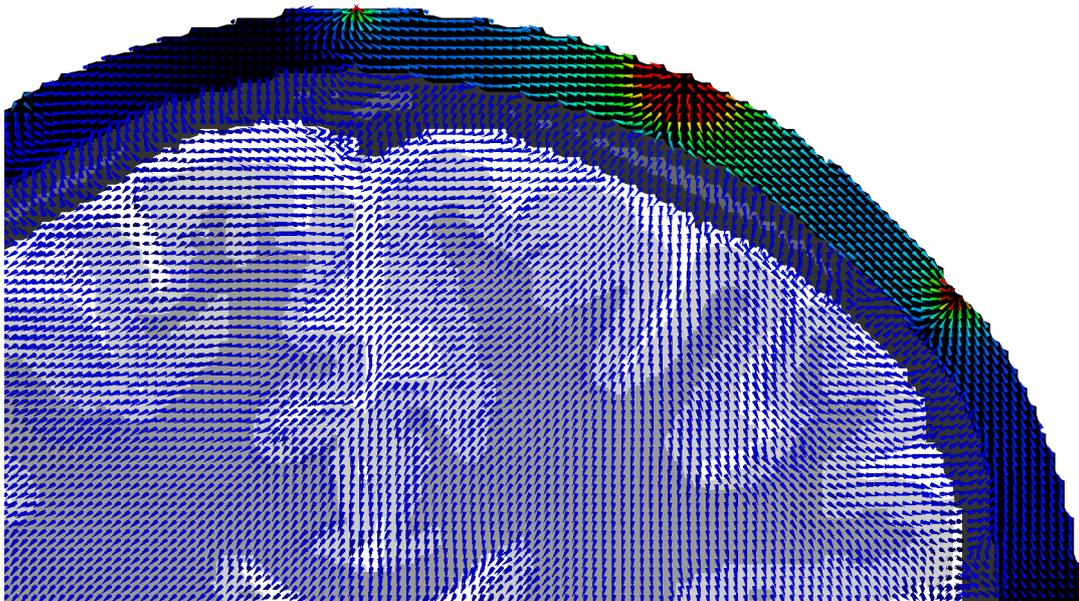


Abbildung 17 Stromleitung in der Haut ausgehend von den Elektroden

In ca. 4 mm Entfernung der Anode beträgt die Stromdichte geringere Werte von

ca. $5 \frac{A}{m^2}$, in 6 mm Entfernung nur noch $2,5 \frac{A}{m^2}$. An der rechten Kathode beträgt die Stromdichte in 2 mm Entfernung nur noch $5 \frac{A}{m^2}$, bei der linken Kathode bereits nach nur 1 mm. Von der Anode breitet sich der Großteil des Stroms parallel zur Kopfoberfläche über die Haut in Richtung der Kathoden aus und nur geringe Intensitäten werden radial in den Schädelknochen geleitet. Dies ist durch die geringe Leitfähigkeit des Knochens im Gegensatz zur Haut bedingt. Da bei allen Kopfmodellen die gleiche Hautmaske und die gleiche Elektrodenkonfiguration verwendet werden, sind in der Stromleitung der Haut keine Unterschiede zu sehen.

Im Schädel sind bereits Unterschiede im Stromfluss zu sehen (siehe Abb. 18 [A]-[D]). Die Skalen reichen hier von ca. $0 \frac{A}{m}$ bei allen Modellen bis zu $0,71 \frac{A}{m}$ im Modell-uk. In den anderen Modellen beträgt liegt das obere Ende der Skala bei $0,7 \frac{A}{m}$ im Modell-comp1mm, $0,36 \frac{A}{m}$ im Modell-comp2mm und $0,3 \frac{A}{m}$ im Modell-os In den spongiosen Bereichen des Schädels werden deutlich höhere Stromdichten erreicht als in den kompakten Bereichen, aber auch die Dicke der spongiosen Schicht hat einen Einfluss, denn je dicker die spongiöse Schicht, desto höher scheint auch die Stromdichte zu sein. In den Kopfmodellen Modell-comp1mm [B] und Modell-uk [D], welche die dickste Schicht Spongiosa haben, beträgt die maximale Stromdichte $0,52 \frac{A}{m^2}$ direkt unter der Anode. Beidseitig Lateral zu der Anode teilen sich die Ströme auf und fließen durch die ganze Breite des spongiosen Bereiches. Dadurch sinken die Beträge auf $0,18 \frac{A}{m^2}$ und in Richtung der Kathoden sinken die Werte noch weiter auf unter $0,1 \frac{A}{m^2}$. Im Modell-comp2mm [A] ist die spongiöse Schicht dünner und schmaler. Die maximal erreichten Werte liegen hier bei $0,2 \frac{A}{m^2}$ unter der Anode, aber auch diese Werte fallen zu den Kathoden hin schnell auf unter $0,1 \frac{A}{m^2}$. Richtungsabweichungen der Vektoren dieser drei Kopfmodelle gibt es in dem Bereich unter der Anode kaum, nur in den Bereichen ohne Spongiosa im Modell-comp2mm sind Unterschiede zu erkennen. Dort sind die Vektoren radial ausgerichtet, in den spongiosen Bereichen sind kleine Winkeländerungen von $\pm 10^\circ$ zu sehen. Dementsprechend sind in dem Modell-os [D] die Vektoren unterhalb der Anode alle radial ausgerichtet, zu den Kathoden hin werden sie zu diesen aus dem Schädel hinausgelenkt. Dieser Bereich beginnt am Schädeldach, wo der Schädel sich verdickt. Direkt darüber liegt eine der Kathoden. Die maximale Stromdichte beträgt im Modell-os $0,15 \frac{A}{m^2}$ unter der Anode und davon kommen ca. $0,1 \frac{A}{m^2}$ im CSF an. Die Entfernung, in der die Stromstärke abnimmt, bleibt die Gleiche wie bei den anderen Kopfmodellen.

Vom Schädel gelangt der Strom in das CSF, wo sich dieser aufgrund der extrem hohen Leitfähigkeit sofort ausbreitet und durch die mit CSF gefüllten Furchen tiefer und am Rand des Gehirns in andere Bereiche gelangen kann. Die maximalen Werte liegen hier bei dem Modell-os und bei dem Modell-comp2mm bei $0,3 \frac{A}{m^2}$ bzw. $0,36 \frac{A}{m^2}$. In den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk ist ein Vektor zu sehen, der einen Wert von $0,7$ bzw. $0,71 \frac{A}{m^2}$ angibt. Diese maximalen Werte werden allerdings nur dort punktuell erreicht. Unter der gesamten Fläche des spongiosen Bereiches liegen die Werte bei $0,27 \frac{A}{m^2}$ bis $0,35 \frac{A}{m^2}$. Das Kopfmodell ohne Sponiosa liegt bei $0,2 \frac{A}{m^2}$.

Die im CSF erreichten Werte sind zum Teil höher als die, welche in den Schädelkompartments erreicht werden. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich darin, dass das CSF ein deutlich größeres σ als die Schädelkompartments hat. Dadurch, dass sich der Strom in alle Richtungen ausbreitet, fallen die Werte auf $0,2 \frac{A}{m^2}$ in der näheren Umgebung und auf unter $0,17 \frac{A}{m^2}$ nach ca. 5 mm in allen Kopfmodellen. In Tab. 4 sind die maximalen Stromdichten im Schädel, bzw. im CSF unter der Anode zusammengefasst.

Kopfmodell	max. Stromdichte im Schädel	max. Stromdichte im CSF
Modell-comp2mm	0,2	0,36
Modell-comp1mm	0,52	0,7
Modell-uk	0,52	0,71
Modell-os	0,15	0,3

Tabelle 4 Werte der Stromdichten im Schädel und im CSF; alle Werte sind in $\frac{A}{m^2}$ angegeben

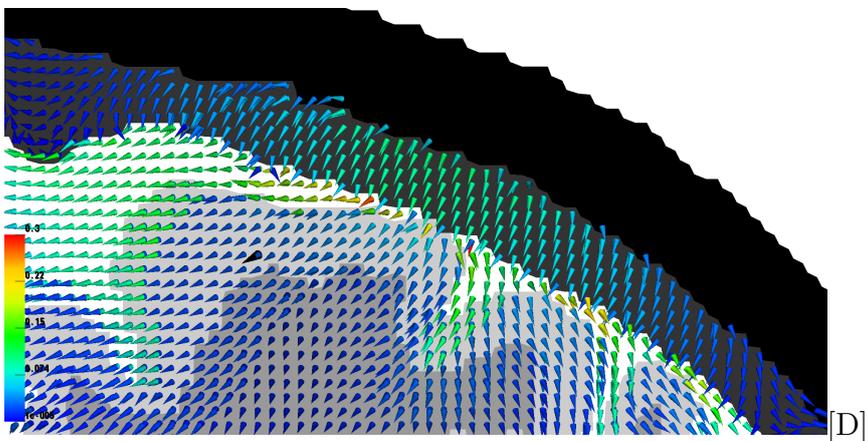
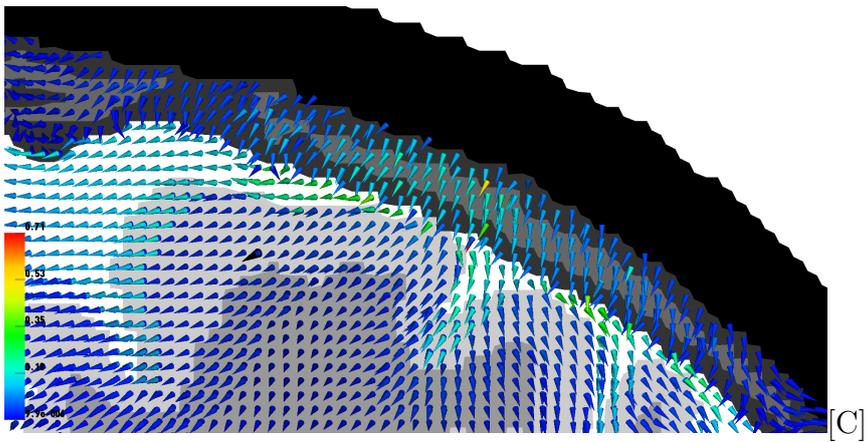
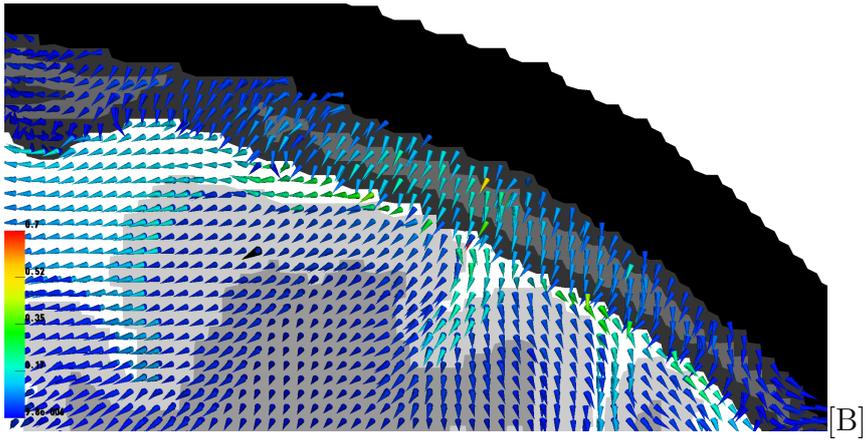
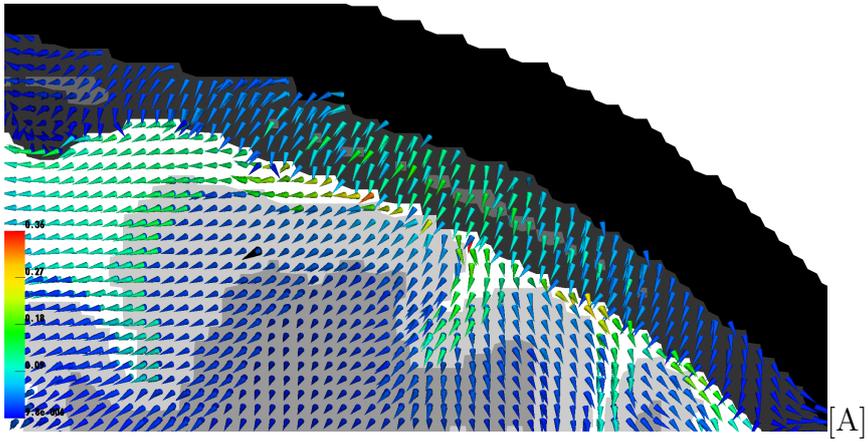


Abbildung 18 Vergrößerte Darstellung des Stromflusses im Schädel; [A] Modell-comp2mm [B] Modell-comp1mm [C] Modell-uk [D] Modell-os

5.2 Stromdichte im Zielgebiet

Für eine bessere Bewertung der Stromdichte im Zielgebiet werden vergrößerte Darstellungen des Zielgebietes mit einer für die Stromdichten dort angepassten Skalierung von $0,02 \frac{A}{m^2}$ bis $0,057 \frac{A}{m^2}$ erstellt (siehe Abb. 19 [A]-[D]). Damit sollen auch kleine Unterschiede in den Stromdichten deutlicher dargestellt werden.

Im Modell-comp2mm [A] beträgt die tatsächlich erreichte Stromdichte bei dem Zielvektor $0,03 \frac{A}{m^2}$. In unmittelbarer Umgebung können Stromdichten von $0,02 \frac{A}{m^2}$ tiefer im Gehirn und $0,04 \frac{A}{m^2}$ in Richtung Schädel gemessen werden. Die durchschnittliche Stromdichte in einem 3×3 mm Feld um den Zielvektor beträgt $0,0297 \frac{A}{m^2}$. Das entspricht ca 15% von der im Schädel maximal erreichten Stromdichte. Es kommt also nur ein geringer Teil des Stromes, der induziert wird, tatsächlich im Zielgebiet an.

Im Modell-comp1mm [B] und im Modell-uk [C] werden die Stromdichten gleichen Stromdichten gemessen. Sowohl im Zielvektor als auch im 3×3 Feld um den Vektor herum beträgt die Stromdichte $0,039 \frac{A}{m^2}$ und ist somit etwa 30% höher als im Modell-comp2mm. Die höhere Stromdichte bleibt auch bis in tiefere Bereiche des Gehirns erhalten. In 7 mm Entfernung beträgt sie immer noch $0,029 \frac{A}{m^2}$. Also in etwa so viel wie im Zielgebiet bei dem Modell-comp2mm. Allerdings entspricht die maximale Stromdichte hier nur 7,5 % von dem, was im Schädel gemessen wird.

Ähnlich wie im Schädel sind bei dem Modell-os [D] auch im Gehirn die gemessenen Stromdichten deutlich geringer als in den restlichen Modellen. Der Vektor im Zielvektor gibt eine Stromdichte von $0,02 \frac{A}{m^2}$ an und beträgt damit nur 66% der Stromdichte im Modell-comp2mm und etwa 50% der Stromdichte in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk. Die durchschnittliche Stromdichte um den Zielvektor beträgt $0,021 \frac{A}{m^2}$. In der Verlängerung der Richtung des Zielvektors sind nach ca. 2 mm nur noch Stromdichten kleiner als $0,02 \frac{A}{m^2}$ zu messen. Bei diesem Modell erreichen die Werte im Zielgebiet wieder 14 % der im Schädel gemessenen Stromdichte. Alle Werte zu diesem Parameter sind in Tab. 5 zusammengefasst.

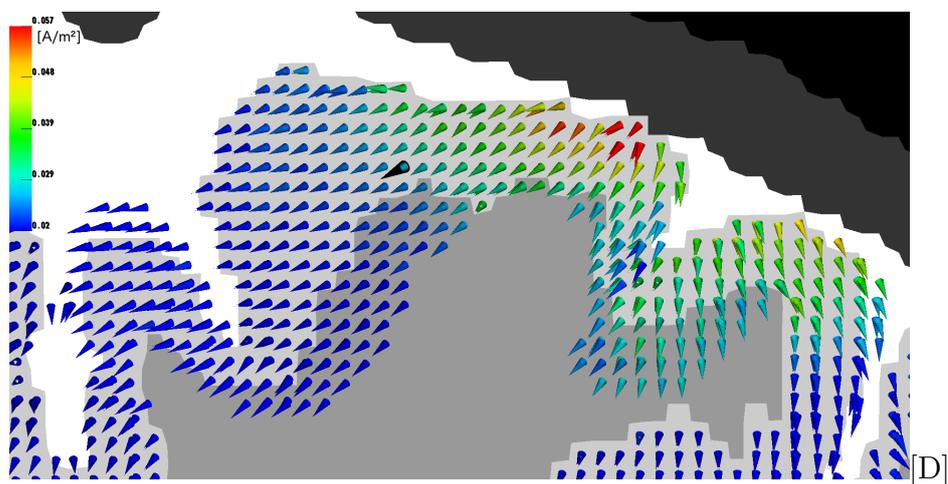
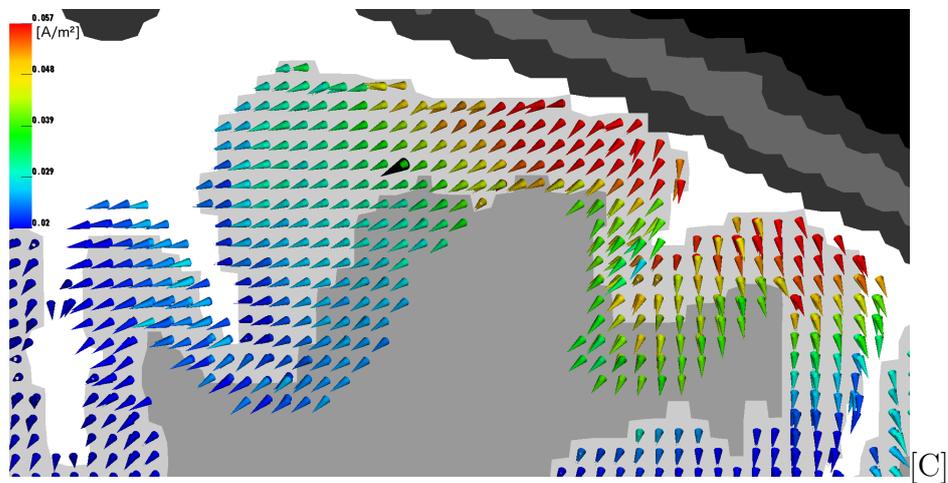
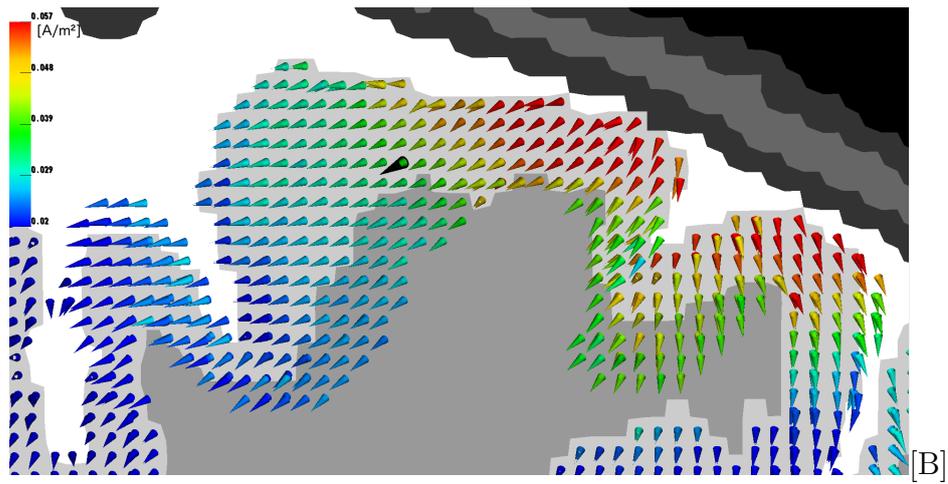
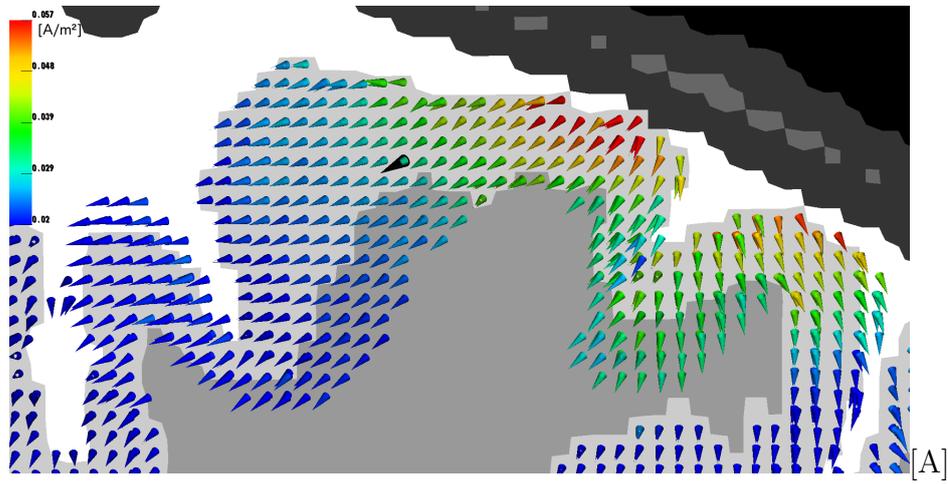


Abbildung 19 Vergrößerte Darstellung Zielgebiet im coronalen Schnitt

Kopfmodell	Stromdichte im Zielvektor	Stromdichte im Zielgebiet (3x3)
Modell-comp2mm	0,03	0,0297
Modell-comp1mm	0,039	0,039
Modell-uk	0,039	0,039
Modell-os	0,02	0,021

Tabelle 5 Werte der Stromdichten in den verschiedenen Kopfmodellen im Zielgebiet; alle Werte sind in $\frac{A}{m^2}$ angegeben

5.3 Stromstärke in benachbarten Gebieten

In den Abb. 20 und 21 [A]- [D] ist eine Darstellung des somatosensorischen Kortex zu sehen. Die Vektoren werden nur für die graue Substanz angezeigt. Die Skalen unterscheiden sich zwischen den Modellen, je nach Höhe der maximalen Stromdichte. Die Minima liegen zwischen 0,0051 und 0,0054 $\frac{A}{m^2}$. Das obere Ende der Skala liegt bei dem Modell-comp2mm [A] bei 0,076 $\frac{A}{m^2}$, bei den Kopfmodellen Modell-comp1mm [B] und Modell-uk [C] liegt das Maximum bei 0,092 $\frac{A}{m^2}$. Im Modell-os [D] reicht die Skala nur bis zu einem Wert von 0,065 $\frac{A}{m^2}$.

Die höchste Stromdichte innerhalb der Kortizes ist bei allen Kopfmodellen rechts des Zielgebietes an einer Windung des somatosensorischen Kortex zu finden und beträgt dort ca. 0,092 $\frac{A}{m^2}$ in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk. Die Windung gehört auch zum somatosensorischen Kortex, liegt aber direkt am Schädel und somit näher an der Anode. Der Strom wird hier direkt durch den Schädel in diesen Bereich des Kortex geleitet und fließt von dort in das Zielgebiet. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Stromstärken an den äußeren Rändern der grauen Materie, wo der Strom in das Gehirn gelangt, deutlich höher sind als in den tieferen Regionen des Gehirns. Der maximale Wert im Modell-comp2mm liegt an dem gleichen Punkt wie in den anderen beiden Kopfmodellen und beträgt 0,076 $\frac{A}{m^2}$ und bei dem Modell-os 0,065 $\frac{A}{m^2}$. Diese hohen Werte sind aber nur direkt am Berührungspunkt des Kortex mit dem Schädel zu sehen. In den Bereichen, wo der Strom gleichmäßig über das CSF in den Kortex geleitet wird werden Werte von 0,49 $\frac{A}{m^2}$ bis 0,069 $\frac{A}{m^2}$ erreicht.

Weitere nennenswerte Stromdichten sind bis zur dritten Windung des somatosensorischen Kortex zu sehen. Dort betragen sie noch 0,017 $\frac{A}{m^2}$ bis 0,023 $\frac{A}{m^2}$. Die gleich hohe Stromdichten sind auf der gegenüberliegenden Seite des Zielgebietes

in der rechten Hemisphäre zu erwähnen, hier nimmt die Stromdichte aber schnell ab und fällt auf Werte unter $0,0005 \frac{A}{m^2}$.

In den Bereichen weißer Substanz unterhalb des Zielgebietes werden Werte von $0,02 \frac{A}{m^2}$ in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk erreicht. Im Modell-comp2mm liegt der Wert bei $0,018 \frac{A}{m^2}$ und im Modell-os bei $0,015 \frac{A}{m^2}$. In der sagittalen Ansicht (im Anhang: Abb. 24) ist zu sehen, dass die maximale Stromdichte weiter in Richtung des Nasions unter der Kathode F_4 liegt. Hier betragen die Stromdichten $0,023 \frac{A}{m^2}$ in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk, $0,019 \frac{A}{m^2}$ im Modell-comp2mm und $0,017 \frac{A}{m^2}$ in dem Modell-os. Die Richtung des Stromflusses ist der des Zielgebietes entgegengesetzt, so dass die Vermutung naheliegt, dass es sich um einen Strom handelt, der sich von der Anode in die entgegengesetzte Richtung des Zielgebietes ausgebreitet hat.

Die maximalen Werte außerhalb des Zielgebietes sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Kopfmodell	max. Stromdichte in benachbarten Gebieten
Modell-comp2mm	0,076
Modell-comp1mm	0,092
Modell-uk	0,092
Modell-os	0,065

Tabelle 6 Werte der Stromdichten in den verschiedenen Kopfmodellen außerhalb des Zielgebietes; alle Werte sind in $\frac{A}{m^2}$ angegeben

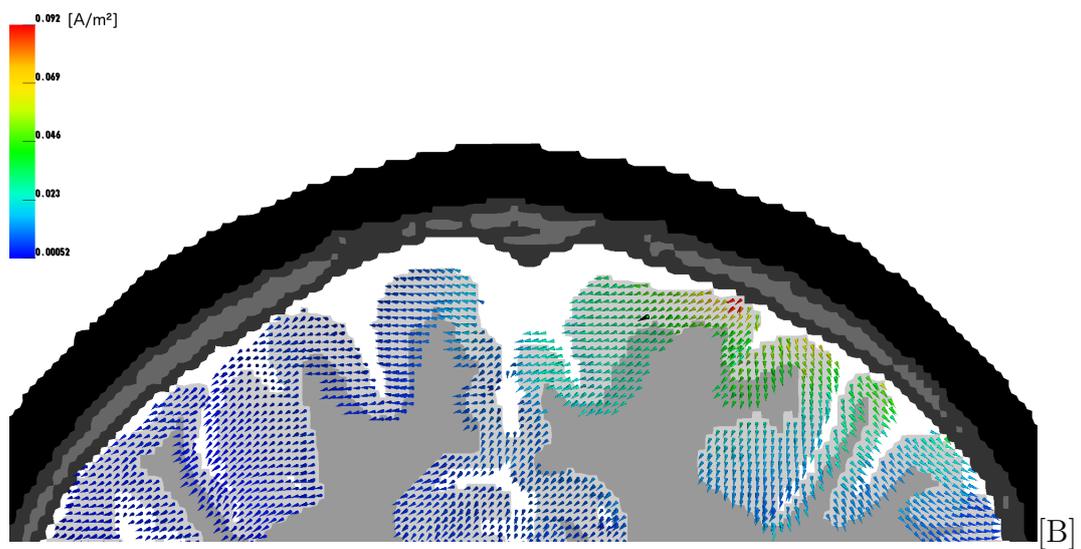
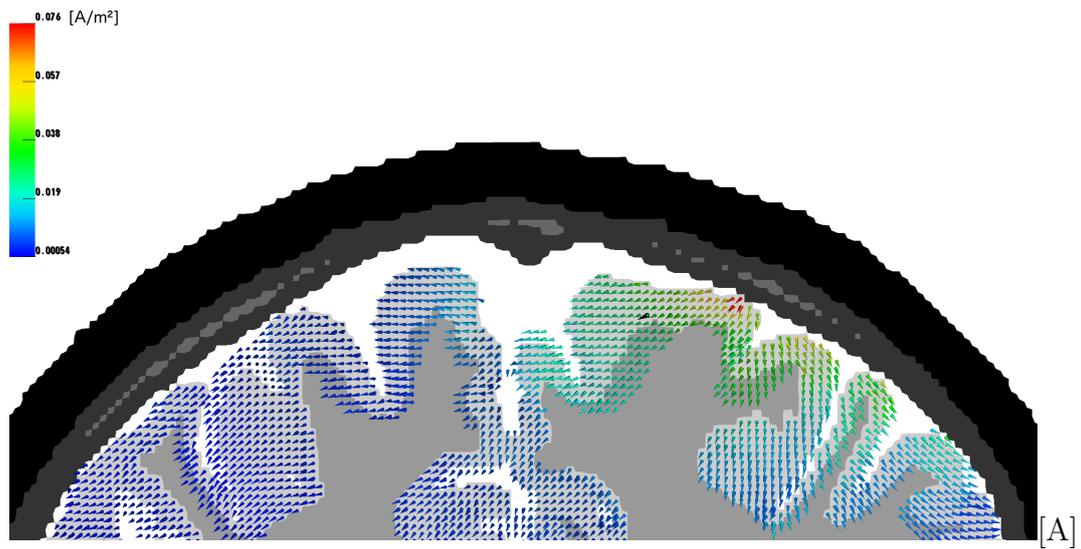


Abbildung 20 Vergrößerte Darstellung des somatosensorischen Kortex und Umgebung;
[A] Modell-comp2mm, [B] Modell-comp1mm

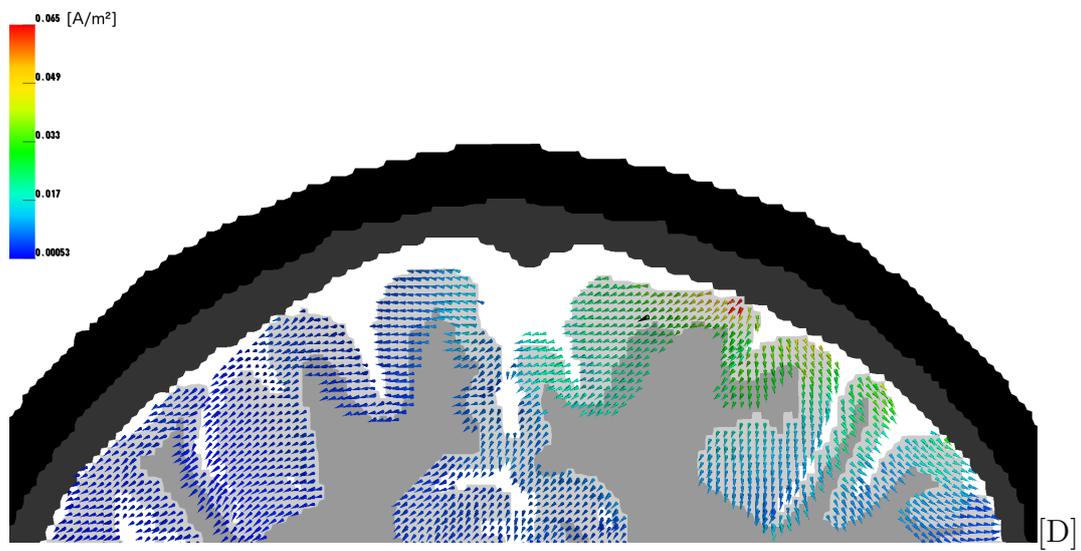
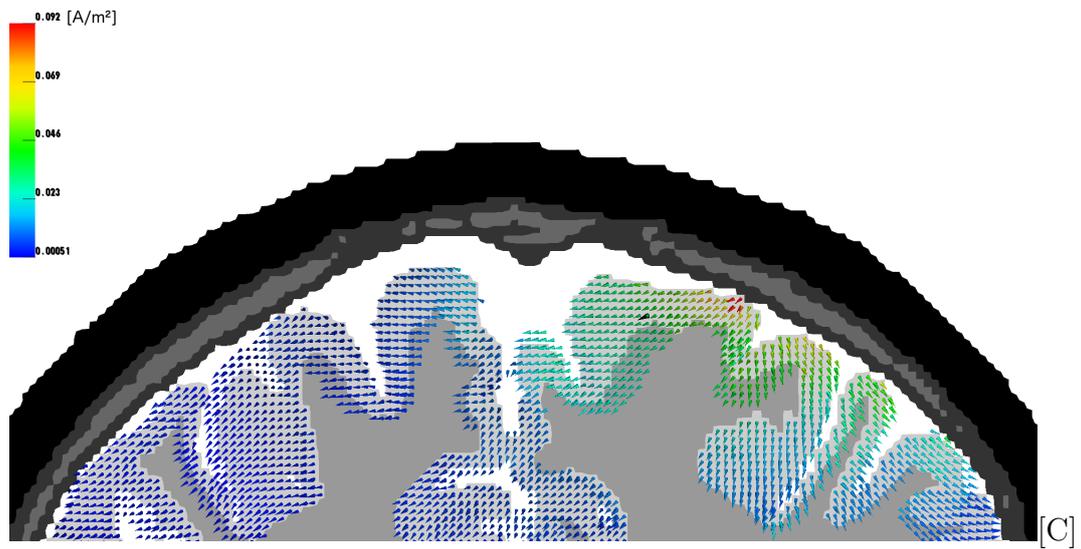


Abbildung 21 Vergrößerte Darstellung des somatosensorischen Kortex und Umgebung;
[C] Modell-uk, [D] Modell-os

5.4 Orientierung

Die grobe Richtung des Stromflusses lässt sich als Banane von der Anode C_4 durch das Zielgebiet zur Kathode P_4 auf der entgegengesetzten Seite beschreiben. Im Zielgebiet, um den Zielvektor herum, weisen die Vektoren eine hohe Übereinstimmung mit der Richtung des Zielvektoren auf. Ein Vergleich der Vektorfelder der verschiedenen Modelle aus einer lateralen (90° -) und einer schrägen (45° -) Ansicht (siehe Abb. 23 und im Anhang: 25) zeigt, dass die Orientierung des Stromes sich zwischen den verschiedenen Kopfmodellen nur geringfügig unterscheidet, lediglich die Stromstärken variieren. Die Vektoren, die direkt im Zielvektor liegen, weisen eine minimale Abweichung von dessen Richtung von ca. 5° auf. Zwischen den Modellen ist aber auch bei diesem Vektor nur ein geringer Unterschied zu sehen. Generell sind die Richtungsabweichungen in den Schädelbereichen, vornehmlich in den spongiosen Bereichen, zu sehen, siehe Abschnitt 5.1.

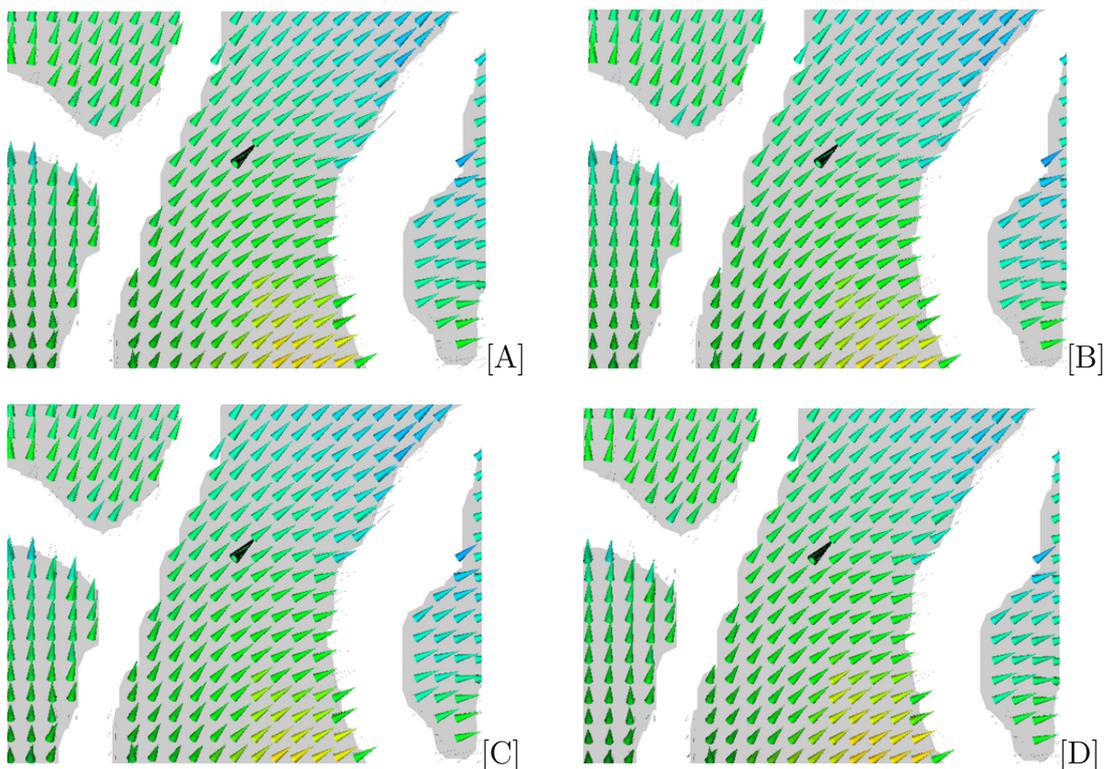


Abbildung 22 Vergrößerte Ansicht des Zielgebietes aus axialer Ansicht; Modell-comp2mm [A], Modell-comp1mm [B], Modell-uk [C] und Modell-os [D]

In der axialen Ansicht, abgebildet in Abb. 22, ist zu sehen, wie die Richtungsübereinstimmung ca. 2 mm vor dem Zielvektor erreicht wird, mit hoher Übereinstimmung das Zielgebiet durchfließt und noch bis weit in Richtung der rechten Hemisphäre gleich bleibt auch wenn die Stromdichte abnimmt. In dieser Ansicht ist auch zu

sehen, dass bereits am Rand des Kortex, wo der Strom in das Gehirn eingeleitet wird, ein großer Teil des Stroms direkt wieder in Richtung des Schädels (nach rechts) geleitet wird. Die Richtungsabweichungen betragen hier bis zu 45° .

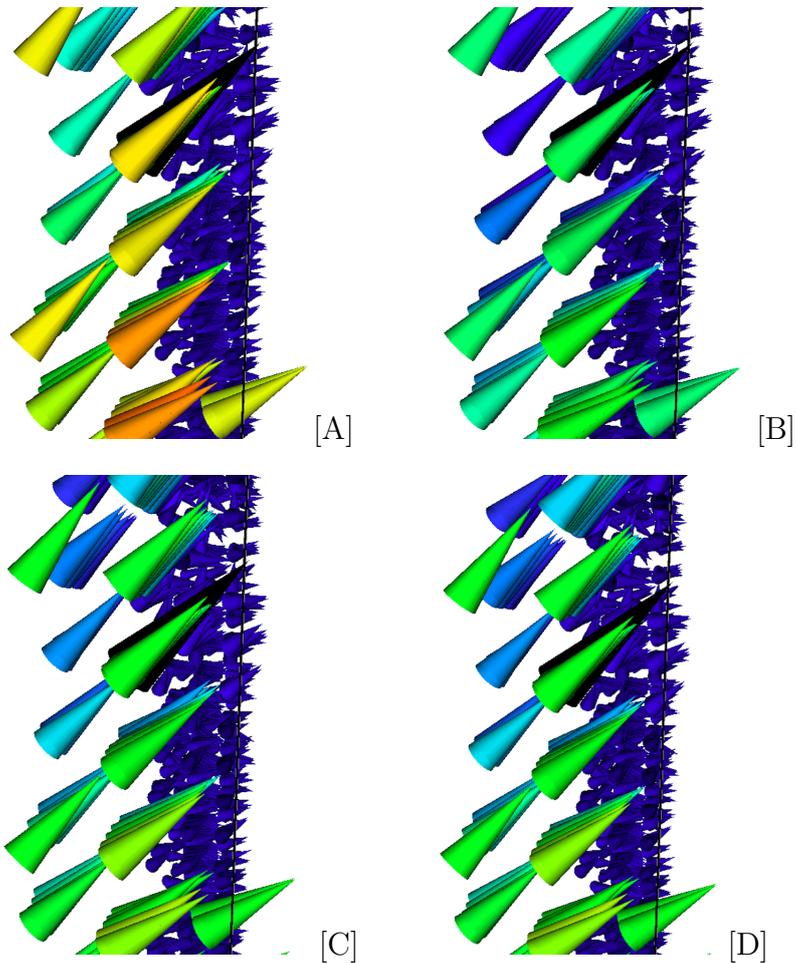


Abbildung 23 90° -Ansicht der Vektorfelder; Modell-comp2mm [A], Modell-comp1mm [B], Modell-uk [C] und Modell-os [D]

6 Diskussion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass sich die Werte der Stromdichten für das Modell-comp1mm und Modell-uk sehr ähnlich sind. Das lässt sich damit erklären, dass die automatische Segmentierung in diesem Bereich wenige zu korrigierenden Fehler gemacht hat, so dass sich die Kopfmodelle dort kaum voneinander unterscheiden. Somit wird die Stromleitung nicht beeinflusst. Das Modell-comp2mm hat über dem Zielgebiet eine dünnere Schicht an spongiosen Kompartiment gegenüber diesen beiden Modellen und das Modell-os gar keine. Da der kompakte Knochen im Gegensatz zum spongiosen Knochen eine deutlich geringere Leitfähigkeit (siehe 2.1.1) besitzt, kann an diesen Stellen weniger Strom durch den Schädel dringen und dementsprechend auch weniger Strom in das Gehirn gelangen. Die simulierten Stromdichten, siehe Tabelle 7, sind in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk um einen Faktor 1,3 mal höher als in dem Modell-comp2mm. In dem Modell-os beträgt sie nur $\frac{2}{3}$ von diesem Wert. Allerdings haben die Kopfmodelle Modell-comp2mm und Modell-os mit 15 bzw. 14 % im Verhältnis, zwischen den im Schädel gemessenen und den im Zielgebiet erreichten Stromdichten, eine höhere Stromdichte. Das Modell-comp1mm und Modell-uk liegen im Gegensatz dazu bei 7,5 % . Das kann möglicherweise daran liegen, dass durch die dickere Spongiosaschicht in den Kopfmodellen Modell-comp1mm und Modell-uk mehr Strom zu den Seiten weggeleitet und weniger Strom gerade durch den Schädel durchfließt.

Kopfmodell	Stromdichte im Zielvektor	Stromdichte im Zielgebiet (3x3)	max. Stromdichte in benachbarten Gebieten
Modell-comp2mm	0,03	0,0297	0,076
Modell-comp1mm	0,039	0,039	0,092
Modell-uk	0,039	0,039	0,092
ohne Spongiosa	0,02	0,021	0,065

Tabelle 7 Werte der Stromdichten in den verschiedenen Kopfmodellen für die unterschiedlichen Parameter; alle Werte sind in $\frac{A}{m^2}$ angegeben

Bei dem Parameter Orientierung im Zielgebiet unterscheiden sich die Kopfmodelle kaum und weisen weitestgehend die gleiche hohe Richtungsübereinstimmung mit dem Zielvektor auf. Dies zeigt, dass die Modellierung des spongiosen Schädels

lediglich Auswirkungen auf die induzierte Stromstärke, nicht aber auf die Orientierung des Stromes im Gehirn hat. Wird die Stromleitung im Schädel, siehe 5.1, betrachtet, fällt auf, dass der Strom in den spongiosen Bereichen zwar Schwankungen in der Richtung aufweist, nachdem der Strom wieder in den kompakten Knochen übergeht, richtet dieser sich wieder radial aus und wird deshalb bei allen Modellen mit der gleichen Ausrichtung in das CSF geleitet. Da das CSF und das Gehirn in allen Kopfmodellen gleich segmentiert ist, wird der Stromfluss hier nicht beeinflusst. Das unterstreicht die Aussage, dass der Strom sich, nachdem er durch die spongiosen Kompartments in die untere Schicht kompakten Knochens gelangt, sich in allen Kopfmodellen wieder sehr ähnlich ausrichtet. Lediglich die Stromdichte unterscheidet sich hier, je nachdem wieviel spongiöse Anteile im Schädel liegen. Dies war zu erwarten, da die Leitfähigkeit im spongiosen Schädel deutlich höher ist als im kompakten Schädel. Wird die maximale Stromdichte beim Eintreten des Stroms in das Gehirn (Tab. 7 Spalte 3) ins Verhältnis zu der Stromdichte im Zielvektor (Tab. 7 Spalte 1) gesetzt, ergibt das für das Modell-comp2mm einen Faktor von 2,5, für das Modell-comp1mm und das Modell-uk einen Faktor von 2,35 und für das Modell-os einen Faktor von 3,25. Das bedeutet, je geringer die Stromdichte dort ist, wo der Strom in das Gehirn gelangt, desto schneller nimmt diese auch auf dem Weg zum Zielvektor ab.

7 Ausblick

In weiteren Forschungen könnte untersucht werden, welchen Einfluss das CSF auf die Optimierung hat. Erste Untersuchungen [7] zeigten, dass die Modellierung des CSF Orientierungsunterschiede im Gehirn bis zu 44° und eine bis zu 50 % niedrigere Stromdichte im Gehirn unter den Elektroden bewirkt. Der Grund hierfür liegt in der deutlich höheren Leitfähigkeit des CSF zu den anderen Geweben. Bei der Modellierung des CSF muss allerdings darauf geachtet werden, dass das CSF nicht übermodelliert wird. In einem sechs Kompartiment-Modell werden die Meningen nicht segmentiert und stattdessen dem CSF zugewiesen. Diese haben aber, wie in [34] gezeigt, einen Einfluss auf den Stromfluss im Kopf. Auch ihr Einfluss auf die Optimierung sollte untersucht werden.

Eine andere Testreihe könnte untersuchen, was für Unterschiede in der Elektrodenkonfiguration durch die Segmentiergenauigkeit entstehen. Dazu müsste die Optimierung an den in dieser Arbeit erstellten Kopfmodellen durchgeführt werden und die Elektrodenverteilung für jedes Kopfmodell einzeln berechnet werden. Interessant wäre hierbei zu beobachten, ob lediglich die Stromstärken in den Elektroden angepasst werden, oder ob tatsächlich andere Elektroden genutzt werden. Wäre zweiteres der Fall, würde es sehr wahrscheinlich zu größeren Richtungsabweichungen in der Richtung der Vektoren kommen. Werden nur die Stromstärken an den unterschiedlichen Elektroden angepasst, sind ähnliche Ergebnisse wie in dieser Arbeit zu erwarten.

Desweiteren können auch andere Modelle, andere Elektroden oder ein anderer Optimieralgorithmus verwendet werden ([8], [50], [23]), die alle ihre eigenen Vor- und Nachteile haben und zu verschiedenen Ergebnissen führen werden.

Einige der Berechnungen, die hier gezeigt wurden, könnten zusätzlich mit Discontinuous Galerkin FEM(DG-FEM)- [51] und mixed FEM-Modellen [52] untersucht werden. Hier kann damit gerechnet werden, dass z.B. bei DG-FEM mit 1mm dickem kompakten Schädel bereits eine weitestgehend geschlossene kompakte Schicht entsteht, während dies bei Continuous Galerkin-FEM(CG-FEM)- Modellen aufgrund von sogenannten „skull-leakage“ Effekten, eher schwierig erscheint. Der Unterschied zwischen den DG-/mixed-FEM Modellen und dem hier verwendeten CG-Modell ist, dass die Ströme in unserem Modell durch die Knoten in einem DG-FEM Modell durch die Flächen fließt. Dies würde unter anderem zu anderen Ergebnissen, an kleinen Berührungspunkten zwischen verschiedenen Ge-

weben, wie sie in Abb. 20 und 21 zu sehen sind, führen.

Im Bezug auf die Orientierung des Stromflusses muss berücksichtigt werden, dass die Berechnungen dieser Arbeit ohne das anisotrope Verhalten der weißen Substanz durchgeführt wurden. Wie in [7] gezeigt, kann das Implementieren der Anisotropie zu Winkelveränderungen im Gehirn von bis zu 15° führen.

Der zur Optimierung genutzte ADMM-Algorithmus hat zu einer Elektrodenkonfiguration geführt, bei der der Großteil des Stromes durch eine Anode mit 1,3 mA induziert wird. Der Grund dafür liegt darin, dass der ADMM-Algorithmus versucht, eine hohe Fokalität bei einer akzeptablen Stromdichte zu erreichen und dies wird mit der angegebenen Konfiguration erreicht. In dieser Arbeit wurden für die L_1 - und L_2 - Regularisierungsterme die gleichen Parameter für α , β , ϵ und ω genutzt, allerdings könnten hier durch stärkere Wichtung von α oder β sicherlich noch andere, eventuell sogar höhere Stromdichten im Zielgebiet erzeugt werden. In [50] werden drei weitere Algorithmen, neben dem ADMM-Algorithmus, miteinander verglichen. Der ADMM erreicht dabei die höchsten Werte in der Fokalität und hat die geringste durchschnittliche Stromdichte außerhalb des Zielgebietes, weshalb er für diese Arbeit gewählt wurde. Der max-Intensity-Algorithmus kann genutzt werden, wenn man eine sehr hohe Stromdichte im Zielgebiet erhalten möchte, dafür wird die Fokalität hinten angestellt. Die beiden anderen Algorithmen LCMV und W-LS sind fokaler als der max-Intensity-Algorithmus, aber weniger fokal als der ADMM-Algorithmus. Dafür wird dort eine höhere Stromdichte erreicht als in dem ADMM-Algorithmus, aber eine deutlich geringere als im max-Intensity-Algorithmus.

Die Betrachtung der Elektrodenbeschaffenheit, wie Größe und Form und die Berücksichtigung von sogenannten „shunting currents“ haben einen Einfluss auf die Stromleitung im Kopf, wie in [8] gezeigt wird. Hier kann die Testreihe nochmal mit einem CEM-Elektrodenmodell wiederholt werden, um eventuelle Unterschiede aufzudecken. Das hier genutzte PEM könnte aber auch ausreichen, da die Unterschiede zu dem CEM eher in der Haut gelegen sind als im Gehirn, dementsprechend kann sich aber zumindest ein Einfluss auf die Oberflächen-Sicherheitsvorschrift (siehe Gleichung 3 in Abschnitt 3.2) und damit womöglich auch auf das Optimierungsergebnis einstellen.

Der nächste Schritt der optimierten transkraniellen Gleichstromstimulation auf dem Weg zu einer Einbindung in den klinischen Alltag ist eine Erprobung an gesunden Probanden. Durch Messungen der Signalantworten im Gehirn vor und di-

rekt nach der Stimulation, kann festgestellt werden, ob es zu stärkeren Veränderungen in der neuronalen Aktivität im Gegensatz zur herkömmlichen tDCS kommt, wenn die Orientierung des Zieles bei der Stimulation berücksichtigt und unter Einsatz von mehr als lediglich zwei Elektroden (Standard-Anode-Kathode-Setup) optimiert wird.

Außerdem muss eine Methode bereit gestellt werden, um die Modellierung und die Optimierung an einer größeren Datenmenge schnell, einfach und kostengünstig durchzuführen. Eine einfache Modellierungspipeline, die auf jedem Betriebssystem durchgeführt werden kann, wurde mit dieser Arbeit vorgestellt.

8 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden aus den MRT-Daten eines Probanden vier Kopfmodelle mit verschiedenen Segmentierungsgenauigkeiten erstellt und mit einer, für ein bestimmtes Ziel, optimierten Elektrodenkonfiguration eine Stimulationssimulation durchgeführt. Es wurde der Weg beschrieben, wie ein Kopfmodell erstellt und korrigiert wird und wie aus der Segmentierung anschließend ein Finite-Elemente-Gitter erstellt wird an dem eine Optimierung durchgeführt werden kann. Zur Optimierung wurde ein Algorithmus genutzt, der die Stromdichten außerhalb des Zielgebietes möglichst gering halten und eine hohe Richtungsübereinstimmung mit dem Zielvektor erzeugen soll. Anschließend wird die optimierte Elektrodenkonfiguration auf alle Kopfmodelle angewandt und die aus der Simulation erhaltenen Stimulationsprotokolle wurden vorgestellt und die Vektorfelder miteinander verglichen.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die unterschiedlichen Segmentierungen des Schädels Einfluss auf die Stromdichten im Zielgebiet und generell im Gehirn haben. Je mehr spongiöse Bereiche über dem Zielgebiet liegen, desto höher ist die gemessene Stromdichte im Zielgebiet. Wird der spongiöse Schädelbereich gar nicht modelliert, ist die simulierte Stromdichte im Zielgebiet um 30% verringert gegenüber einem Kopfmodell mit spongiösen Bereichen und einer mindestens 2 mm dicken kompakten Schicht um diese herum. Wird eine geringere Dicke von 1 mm kompakter Substanz um die Diplöe angenommen ist die Stromdichte um 30% erhöht im Gegensatz zum 2 mm Modell.

Weniger Einfluss hat, zumindest in diesem Fall, die Korrektur der automatischen Segmentierung, da die Werte des Modells-comp1mm und des Modell-uk nahezu identisch sind. Dazu muss allerdings gesagt werden, dass in dem untersuchten Bereich über dem somatosensorischen Kortex keine Korrekturen durchzuführen waren. Dies ist aber nicht die Regel, da es bei der Modellierung von anderen MRT-Daten oder der Simulation anderer Gebiete durchaus fehlerhafte Segmentierungen über dem Zielgebiet geben kann. Dementsprechend könnten die Ergebnisse für ein anderes Modell oder ein anderes Zielgebiet unterschiedliche Ergebnisse für diese beiden Kopfmodelle bringen.

Ob nun für die Simulation ein Kopfmodell mit einer Schädelstärke von 1 mm oder 2 mm genutzt wird, liegt im Ermessen des Simulierenden, da die Modelle, auf Grund der Diversität in der Anatomie zwischen verschiedenen Schädeln,

beide realistisch sein können. Bei dem Modell-comp1mm ist eine angemessene Dicke an Diplöe vorhanden, dafür ist die kompakte Schädelschicht stellenweise sehr dünn. Genau andersherum ist es bei dem Modell-comp2mm, hier ist die kompakte Schädelschicht in allen Bereichen ausreichend dick, aber die spongiöse Schicht verschwindet an anderen Stellen komplett, an denen Spongiosa sein sollte. Die mit der Anatomie am besten übereinstimmende Variante wäre wahrscheinlich eine Zwischenstufe der beiden Modelle, allerdings müssten dafür halbe Voxel segmentieren oder die Voxelgröße verringern und somit die Auflösung erhöhen, was nicht möglich bzw. mit einem sehr hohen Aufwand und einer sehr großen Datenmenge verbunden ist.

Eine Möglichkeit dies umzusetzen wird in [51] und in [52] untersucht. Es könnte damit gerechnet werden, dass z.B. bei DG-FEM mit 1 mm dicken Compacta bereits eine weitestgehend „dichte Compacta-Schicht“ entsteht. Aus diesem Grund wäre es spannend, die Berechnungen mit dem gleichen Elektroden-Setup nochmal an solchen Modellen zu simulieren.

9 Literatur

- [1] Sven Wagner, Martin Burger, and Carsten Wolters. An optimization approach for well-targeted transcranial direct current stimulation. *SIAM J. on Scientific Computing*, 76(6):2154–2174, 06 2015.
- [2] André Parent. Giovanni aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci*, 31(4):576–84, Nov 2004.
- [3] Paulo S Boggio, Felix BERPohl, Adriana O Vergara, Ana L C R Muniz, Fernanda H Nahas, Priscila B Leme, Sergio P Rigonatti, and Felipe Fregni. Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial dc stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *J Affect Disord*, 101(1-3):91–8, Aug 2007.
- [4] Felipe Fregni, Sigríde Thome-Souza, Michael A Nitsche, Steven D Freedman, Kette D Valente, and Alvaro Pascual-Leone. A controlled clinical trial of cathodal dc polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 47(2):335–42, Feb 2006.
- [5] Gi Jeong Yun, Min Ho Chun, and Bo Ryun Kim. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients. *J Stroke*, 17(3):354–8, Sep 2015.
- [6] M A Nitsche and W Paulus. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3:633–9, Sep 2000.
- [7] S Wagner, S M Rampersad, Ü Aydın, J Vorwerk, T F Oostendorp, T Neuling, C S Herrmann, D F Stegeman, and C H Wolters. Investigation of tdcS volume conduction effects in a highly realistic head model. *J Neural Eng*, 11(1):016002, Feb 2014.
- [8] S Pursiainen, B. Agsten, S. Wagner, and C. H. Wolters. Advanced boundary electrode modeling for tes and parallel tes/eeg. *IEEE Trans. Neur. Sys. & Rehab. Eng.*, 2017.
- [9] Peter Husar. *Biosignalverarbeitung*. Springer, 2010.
- [10] M Akhtari, H C Bryant, A N Mamelak, E R Flynn, L Heller, J J Shih, M Mandelkern, A Matlachov, D M Ranken, E D Best, M A DiMauro, R R

- Lee, and W W Sutherling. Conductivities of three-layer live human skull. *Brain Topogr*, 14(3):151–67, 2002.
- [11] OpenStax. *Anatomy and Physiology*. OpenStax CNX, April 2013.
- [12] Adolf Faller and Michael Schünke. *Der Körper des Menschen - Einführung in Bau und Funktion*. Georg Thieme Verlag, 2012.
- [13] S B Baumann, D R Wozny, S K Kelly, and F M Meno. The electrical conductivity of human cerebrospinal fluid at body temperature. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44(3):220–3, Mar 1997.
- [14] Henry Gray. *Anatomy of the Human Body*. Lea and Febiger, 1918.
- [15] W. Penfield and T. Rasmussen. *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, New York, 1950.
- [16] Wikipedia. Somatosensorischer cortex, 2016. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Somatosensorischer_Cortex&oldid=153003657.
- [17] Wikimedia Commons contributors. Aktionspotential. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/7a/Aktionspotential.svg>.
- [18] Wikipedia. Typische struktur eines neurons mit in der peripherie befindlichem axon, 2006. [https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Neuron_\(deutsch\)-1.svg](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Neuron_(deutsch)-1.svg).
- [19] Siemens Medical. *Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2003.
- [20] Benjamin Lanfer. *Automatic Generation of Volume Conductor Models of the Human Head for EEG Source Analysis*. PhD thesis, Westfälische Willhelms-Universität Münster, 2014.
- [21] L Ruthotto, H Kugel, J Olesch, B Fischer, J Modersitzki, M Burger, and C H Wolters. Diffeomorphic susceptibility artifact correction of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Phys Med Biol*, 57(18):5715–31, Sep 2012.
- [22] Dietrich Braess. *Finite Elemente - Theorie, schnelle Löser und Anwendung in der Elastizitätstheorie*. Springer, 2007.

- [23] Jacek P Dmochowski, Abhishek Datta, Marom Bikson, Yuzhuo Su, and Lucas C Parra. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng*, 8(4):046011, Aug 2011.
- [24] S Rush and D A Driscoll. Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47(6):717–23, 1968.
- [25] G Batsikadze, V Moliadze, W Paulus, M-F Kuo, and M A Nitsche. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, 591(7):1987–2000, Apr 2013.
- [26] R Oostenveld and P Praamstra. The five percent electrode system for high-resolution eeg and erp measurements. *Clin Neurophysiol*, 112(4):713–9, Apr 2001.
- [27] Matti Hämäläinen, Riitta Hari, Risto J. Ilmoniemi, Jukka Knuutila, and Olli V. Lounasmaa. Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*, 65:1-93, 1993.
- [28] R. Brette and Destexhe A. *Handbook of neural activity measurement*. Cambridge University Press, 2012.
- [29] S. Boyd, N. Parikh, E. Chu, B. Peleato, and J. Eckstein. *Distributed Optimization and Statistical Learning via the Alternating Direction Method of Multipliers*. Found. Trends Mach. Learn., 2011.
- [30] O. D. Creutzfeld, G. H. Fromm, and H. Kapp. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, 5:436–52, Jun 1962.
- [31] L. J. Bindman, O. C. Lippold, and J. W. Redfearn. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 196:584–5, Nov 1962.
- [32] Marom Bikson, Pnina Grossman, Chris Thomas, Adantchede Louis Zannou, Jimmy Jiang, Tatheer Adnan, Antonios P Mourdoukoutas, Greg Kronberg, Dennis Truong, Paulo Boggio, André R Brunoni, Leigh Charvet, Felipe Fregni, Brita Fritsch, Bernadette Gillick, Roy H Hamilton, Benjamin M Hampstead, Ryan Jankord, Adam Kirton, Helena Knotkova, David Liebetanz, Anli

- Liu, Colleen Loo, Michael A Nitsche, Janine Reis, Jessica D Richardson, Alexander Rotenberg, Peter E Turkeltaub, and Adam J Woods. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016. *Brain Stimul*, 9(5):641–61, 2016.
- [33] L D J Fiederer, J Vorwerk, F Lucka, M Dannhauer, S Yang, M Dümpelmann, A Schulze-Bonhage, A Aertsen, O Speck, C H Wolters, and T Ball. The role of blood vessels in high-resolution volume conductor head modeling of eeg. *Neuroimage*, 128:193–208, Mar 2016.
- [34] Ceon Ramon, Paolo Garguilo, Egill A Fridgeirsson, and Jens Haueisen. Changes in scalp potentials and spatial smoothing effects of inclusion of dura layer in human head models for eeg simulations. *Front Neuroeng*, 7:32, 2014.
- [35] Johannes Vorwerk, Jae-Hyun Cho, Stefan Rampp, Hajo Hamer, Thomas R Knösche, and Carsten H Wolters. A guideline for head volume conductor modeling in eeg and meg. *Neuroimage*, 100:590–607, Oct 2014.
- [36] J. Haueisen. *Methods of numerical field calculation for neuromagnetic source localization*. PhD thesis, SShaker-Verlag Aachen, ISBN 3-8265-1691-5”, 2016.
- [37] Ceon Ramon, P Schimpf, J Haueisen, M Holmes, and A Ishimaru. Role of soft bone, csf and gray matter in eeg simulations. *Brain Topogr*, 16(4):245–8, 2004.
- [38] J Haueisen, D S Tuch, C Ramon, P H Schimpf, V J Wedeen, J S George, and J W Belliveau. The influence of brain tissue anisotropy on human eeg and meg. *Neuroimage*, 15(1):159–66, Jan 2002.
- [39] Mark Jenkinson, Christian F Beckmann, Timothy E J Behrens, Mark W Woolrich, and Stephen M Smith. Fsl. *Neuroimage*, 62(2):782–90, Aug 2012.
- [40] Mark Jenkinson, Peter Bannister, Michael Brady, and Stephen Smith. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2):825–41, Oct 2002.
- [41] M Jenkinson and S Smith. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*, 5(2):143–56, Jun 2001.
- [42] Stephen M Smith. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*, 17(3):143–55, Nov 2002.

- [43] M. Jenkinson, M. P echaud, and S. Smith. Bet2: Mr-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. Technical report, FMRIB, February 2006.
- [44] Y Zhang, M Brady, and S Smith. Segmentation of brain mr images through a hidden markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(1):45–57, Jan 2001.
- [45] CIBC, 2016. Seg3D: Volumetric Image Segmentation and Visualization. Scientific Computing and Imaging Institute (SCI), Download from: <http://www.seg3d.org>.
- [46] C.H. Wolters, A. Anwander, G. Berti, and U. Hartmann. Geometry-adapted hexahedral meshes improve accuracy of finite element method based eeg source analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 54(8):1446–1453, 2007.
- [47] C.H. Wolters, M. Kuhn, A. Anwander, and S. Reitzinger. A parallel algebraic multigrid solver for finite element method based source localization in the human brain. *Computing and Visualization in Science*, 5(3):165–177, 2002.
- [48] S. Lew, C.H. Wolters, T. Dierkes, C. R oer, and R.S. MacLeod. Accuracy and run-time comparison for different potential approaches and iterative solvers in finite element method based eeg source analysis. *Applied Numerical Mathematics*, 59(8):1970–1988, 2009.
- [49]  mit Aydin, Johannes Vorwerk, Philipp K upper, Marcel Heers, Harald Kugel, Andreas Galka, Laith Hamid, J rg Wellmer, Christoph Kellinghaus, Stefan Rampp, and Carsten Hermann Wolters. Combining eeg and meg for the reconstruction of epileptic activity using a calibrated realistic volume conductor model. *PLoS One*, 9(3):e93154, 2014.
- [50] S. Hom lle. Comparison of optimizing approaches in high-definition transcranial current stimulation in the mammalian brain. Master’s thesis, Westfalische Willhelms-Universitat M nster, 2016. http://www.sci.utah.edu/~wolters/PaperWolters/2016/Master_Homoelle.pdf.
- [51] C. Engwer, J. Vorwerk, J. Ludewig, and C.H. Wolters. A discontinuous galerkin method for the eeg forward problem. *SIAM J. on Scientific Computing*, 39(1):B138–B164, 2017.

- [52] J. Vorwerk, C. Engwer, S. Pursiainen, and C.H. Wolters. A mixed finite element method to solve the eeg forward problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 36(4):930–941, 2017.

10 Anhang

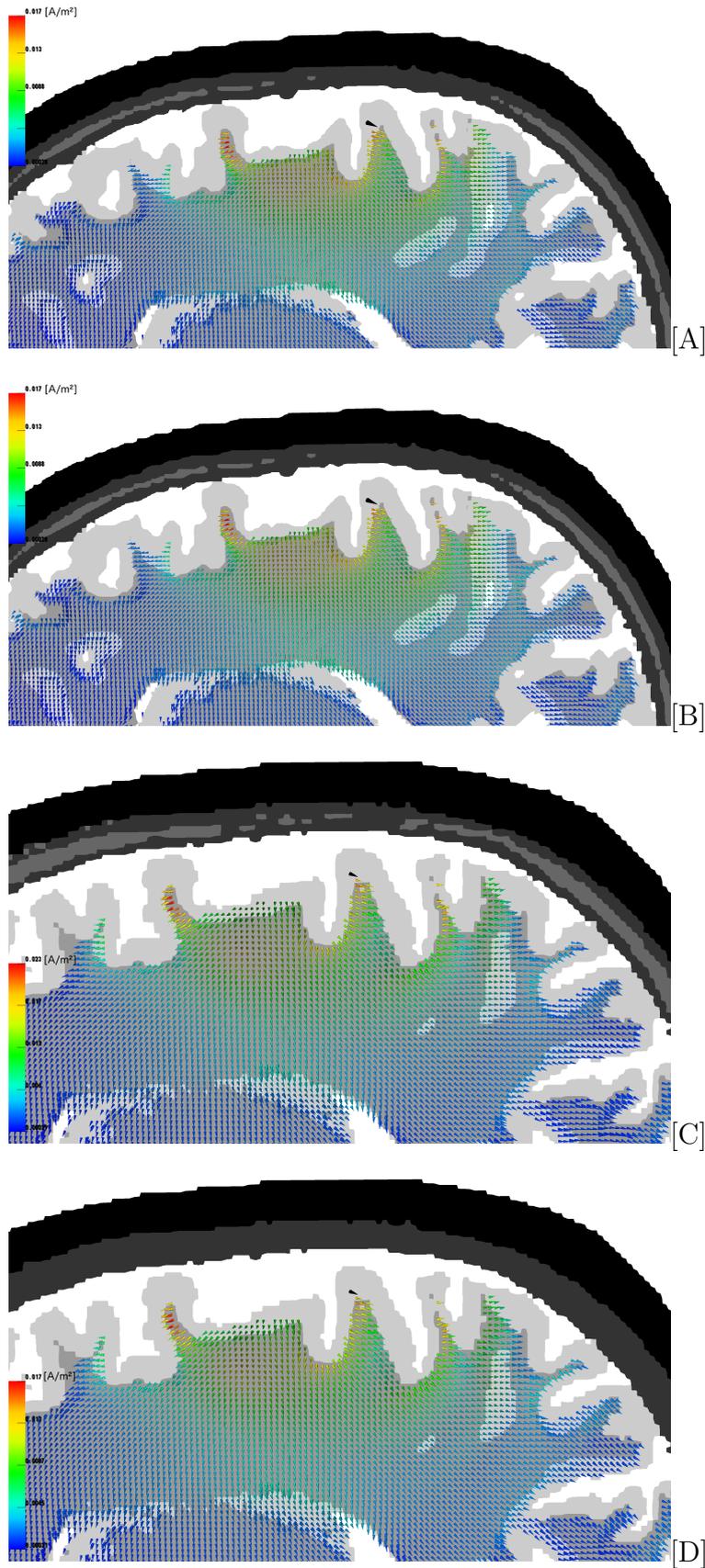
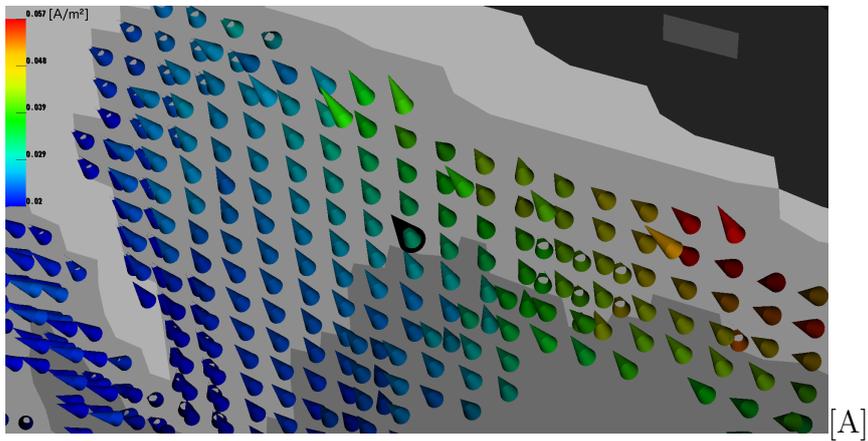
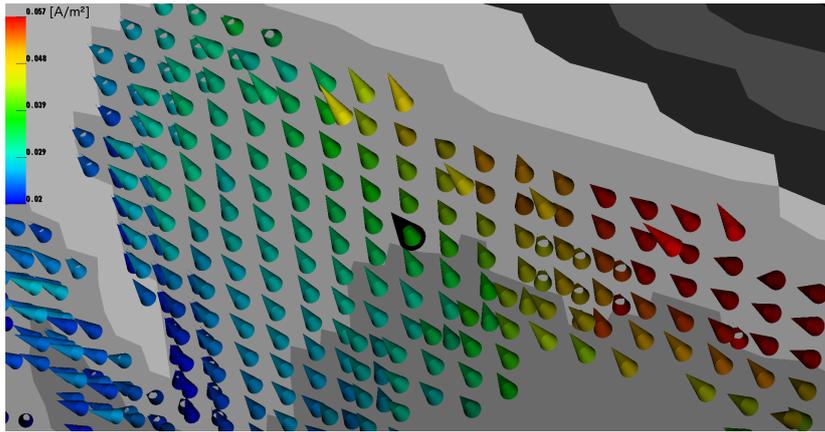


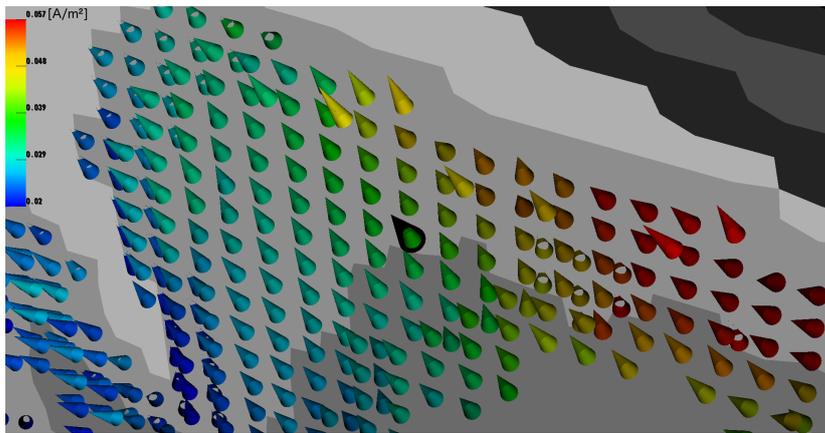
Abbildung 24 Darstellung der Stromdichten in der weißen Substanz in sagittaler Ansicht; [A] Modell-comp2mm [B] Modell-comp1mm [C] Modell-uk [D] Modell-os



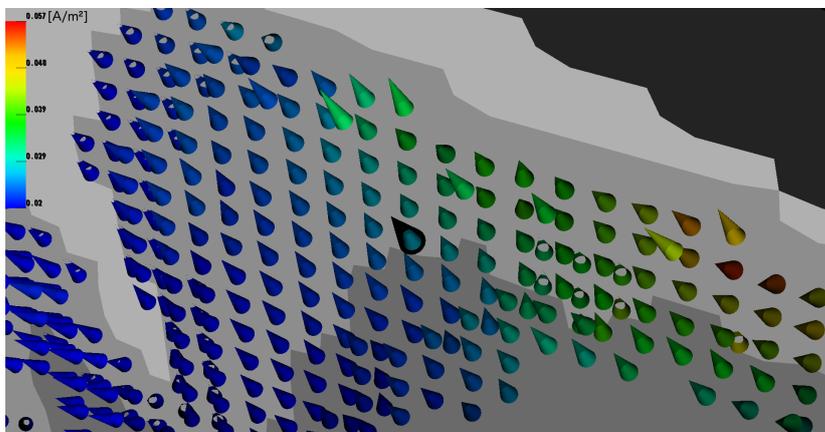
[A]



[B]



[C]



[D]

Abbildung 25 45°-Ansicht des Zielgebietes; Modell-comp2mm [A], Modell-comp1mm [B], Modell-uk [C] und Modell-os [D]