



**UNIKLINIK  
KÖLN**

**Klinik und Poliklinik  
für Neurologie**

## Abschlussbericht bezüglich der Projektförderung durch die Brandau-Laibach-Stiftung

Institution:	Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. R. Fink Kerpener Straße 62 50924 Köln
Antragstellende:	Univ.-Prof. Dr. med. Özgür A. Onur Ronja Faßbender, M. Sc. Psychologie Christina Kehm, M. Sc. Psychologie
Kontaktdaten:	Tel: 0221-478 86067 Fax: 0221-478 86068 E-Mail: oezguer.onur@uk-koeln.de
Projekttitel:	Effekte non-invasiver Stimulation auf individuellem Alpha-Peak Level (STAPLE)
Förderungskategorie:	Wissenschaftliche Untersuchungen zu Altern und demenziellen Erkrankungen

Bereits heute leiden mehr als eine Million Menschen in Deutschland an einer Demenzerkrankung. Durch die stetig steigende Lebenserwartung in unserer Gesellschaft wird die Zahl der Demenzkranken mit allen daraus resultierenden sozialen und wirtschaftlichen Folgen auch in Zukunft weiter zunehmen. Gleichzeitig zeigen zugelassene Medikamente nur eine begrenzte Wirksamkeit auf die Kognition, weshalb ein dringender Bedarf an wirksamen Therapiemethoden besteht. Die Alzheimer-Erkrankung stellt die häufigste Ursache für Demenzen dar. Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es durch pathophysiologische Prozesse zu einem Verlust von Nervenzellen (Atrophie) in verschiedenen Hirnarealen, insbesondere temporomesial und parietal. Auch auf funktioneller Ebene kommt es zu Veränderungen. Mittels Elektroenzephalographie (EEG) konnte bereits mehrfach eine Verlangsamung der Hirnoszillationen im Sinne einer Verringerung der Alpha-Aktivität (8-13 Hz) und einer Erhöhung der Theta-Aktivität (4-8 Hz) beobachtet werden, welche mit der Schwere der Gedächtnisstörung korreliert. Weiterhin wurden bei Alzheimer-Patient:innen Veränderungen der EEG-Kohärenz berichtet, welche zur Messung der funktionellen Konnektivität verschiedener Hirnregionen herangezogen wird. Hohe Werte werden als Interaktion bzw. erhöhte Informationsübertragung zugrundeliegender Hirnregionen interpretiert. Die meisten Studien zeigen bei Alzheimer-Patient:innen eine verringerte Kohärenz innerhalb schnellerer Frequenzbänder, insbesondere innerhalb des Alpha-Frequenzbands, wohingegen die Ergebnisse bezüglich langsamerer Frequenzen variieren (Babiloni et al., 2021).

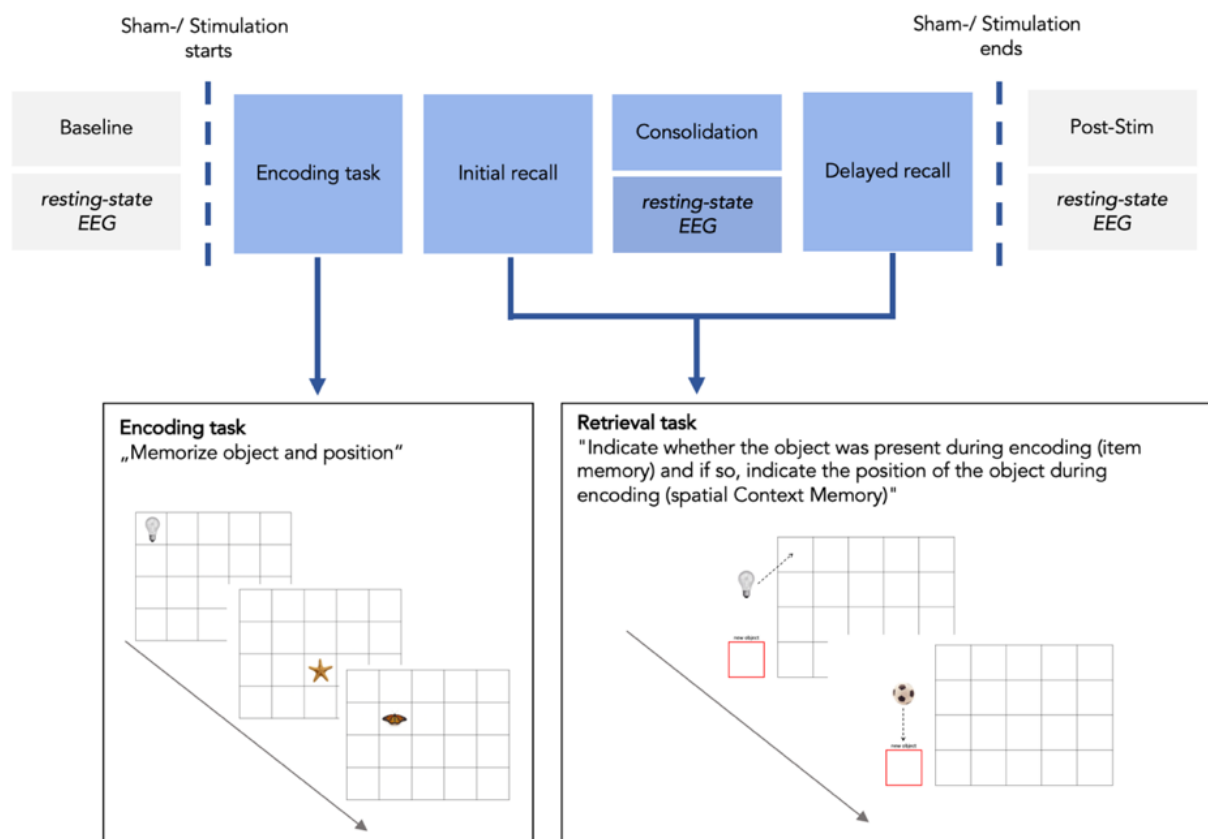
Mittels non-invasiver Hirnstimulation konnte bereits bei anderen psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern wie der Depression die pathologisch veränderte Elektrophysiologie der Patient:innen erfolgreich moduliert werden. Zu ebensolchen Stimulationsverfahren gehört die repetitive Magnetstimulation (rTMS), welche mittels pulsierender Magnetfelder eine Modulation der elektrischen Hirnaktivität bewirkt. Auch bei der Alzheimer-Erkrankung konnten in einer Reihe von Studien mit Hilfe dieser Methode Verbesserungen der Symptomatik nachgewiesen werden (Weiler et al., 2020), wobei die Stimulationsprotokolle (z. B. Stimulationsort, Frequenz) variierten und meist keine parallele EEG-Aufzeichnungen stattfanden, weshalb die Wirkmechanismen nicht ausreichend geklärt sind. Unter Stimulation des Precuneus, welcher einen wichtigen Bestandteil des sogenannten Default Mode Networks (ein Netzwerk, welches insbesondere im Ruhezustand zu beobachten

ist) darstellt, konnte beispielsweise eine Verbesserung des Gedächtnisses und eine gesteigerte Konnektivität erzielt werden (Koch et al., 2018).

Ziel der vorliegenden Studie war es, mittels non-invasiver Hirnstimulation (rTMS) die endogenen Hirnoszillationen bei Alzheimer-Patient:innen zu modulieren, um so letztlich die Gedächtnisleistung bei Alzheimer-Patient:innen zu verbessern. Als primäre Endpunkte wurden dabei die Alpha-Aktivität (relative Power, individuelle Alpha-Peak-Frequenz, individuelle Alpha-Peak-Power) und die Alpha-Kohärenz im EEG untersucht.

Über die Gedächtnisambulanz der Uniklinik Köln wurden 17 Patient:innen rekrutiert. Diese wiesen klinisch eine leichte kognitive Beeinträchtigung bis leichte Demenz sowie Alzheimer-typische Biomarker auf. Dabei waren messbare Beeinträchtigungen im Gedächtnis und mindestens einer weiteren kognitiven Domäne für die Studienteilnahme Voraussetzung. Über eine öffentliche Ausschreibung wurden weitere 19 gesunde, altersgleiche Kontrollproband:innen rekrutiert. Die Studienteilnehmer:innen unterzogen sich zunächst einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung, um den kognitiven Status zu evaluieren. Anschließend fanden zwei weitere Sitzungen statt, in denen in randomisierter Reihenfolge entweder eine nicht-invasive Hirnstimulation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) oder eine Scheinstimulation gleichzeitig mit einer EEG-Messung durchgeführt wurde (rTMS-EEG). Die Scheinstimulation fungierte dabei als Kontrollbedingung. Die Proband:innen wurden nicht darüber informiert, in welcher Bedingung sie sich befanden, weshalb es sich um eine einfach-verblindete Studie mit Messwiederholung handelte. Die Stimulation erfolgte mittels einer low-intensity (<10 mT) high frequency rTMS über parieto-okzipitalen Hirnarealen. Hierbei wurden elektrische Impulse in Salven, welche sich mit einer Frequenz von 14 Hz wiederholten, an die Magnetspulen abgegeben. Im Sinne einer Individualisierung der Stimulationsparameter wurde vor Beginn des Experiments eine Stimulation mit unterschiedlichen Pulsmustern innerhalb der Salven durchgeführt. Unter Einsatz eines quantitativen EEGs in Echtzeit konnte individuell ermittelt werden, bei welchem Pulsmuster ein bestmögliches Ansprechen auf die Stimulation erreicht werden konnte. Während der Stimulation bzw. der Scheinstimulation durchliefen die Studienteilnehmer:innen eine Gedächtnisaufgabe, bestehend aus einer Lernphase, einem direkten Abruf sowie einem verzögerten Abruf. Dabei wurden den Studienteilnehmer:innen in der Lernphase zehn Bilder von natürlichen oder künstlichen Objekten einzeln an einer von 20 möglichen Positionen

(spatialer Kontext) auf einem Bildschirm präsentiert. Die Studienteilnehmer:innen wurden instruiert, sich sowohl die Bilder als auch deren Position auf dem Bildschirm zu merken. In einem direkten und einem verzögerten Abruf nach einer zehnminütigen Konsolidierungsphase wurden den Studienteilnehmer:innen sowohl die zuvor gelernten als auch neue Bilder einzeln an einer neutralen Position präsentiert. Die Gedächtnisaufgabe bestand darin, anzugeben, ob das jeweilige Bild wiedererkannt wurde und an welcher Position sich das Bild während der Lernphase befunden hatte. Es wurden zwei Bilder-Sets verwendet, welche über die Stimulations- und Scheinstimulations-Bedingung hinweg balanciert wurden. Im Zentrum der Analyse standen drei Ruhe-EEG-Messungen, welche vor der Stimulation/Scheinstimulation (Baseline), während der Stimulation/Scheinstimulation in der Konsolidierungsphase (Consolidation) und danach (Post) stattfanden. Abbildung 1 stellt den Ablauf der Studie und das Gedächtnisparadigma dar.



**Abbildung 1** Ablauf der Studie und Darstellung des Gedächtnisparadigmas.

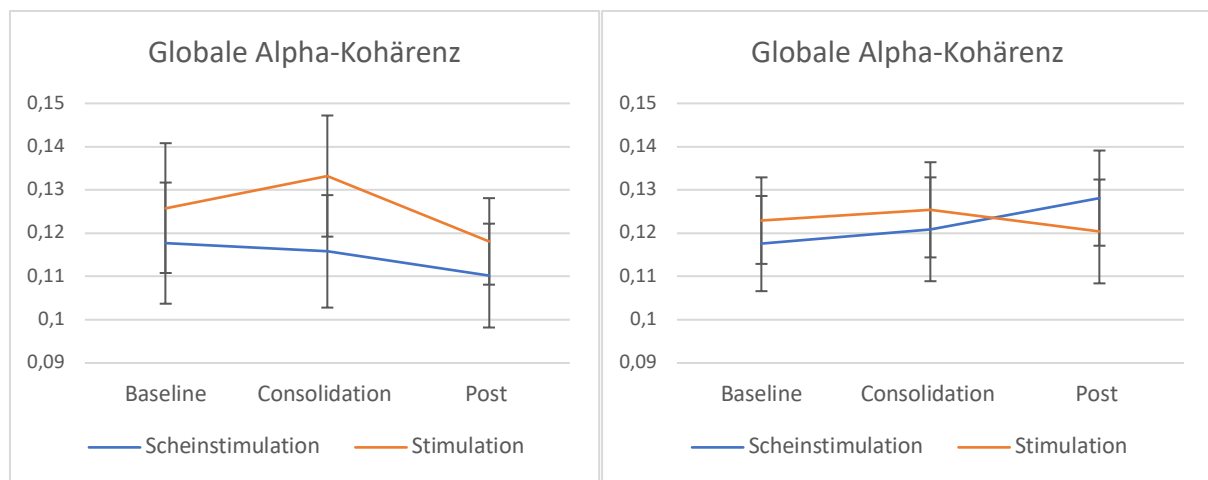
Die Analyse der Verhaltensdaten sowie der EEG-Daten hinsichtlich der relativen spektralen Leistungsdichte in den Frequenzbändern (relative Power), der individuellen Alpha-Peak-Frequenz (iAFL) und der individuellen Alpha-Peak-Power (iAPP) erfolgte mittels der Programme EEGLab und SPSS. Die Kohärenz der EEG-Signale wurden mit der Toolbox Brainstorm im Frequenzbereich berechnet und anschließend in SPSS analysiert. Als Kohärenzmaß wurde die lagged Coherence ausgewählt, welche eine Adaptation der klassischen Spectral Coherence darstellt und diese um künstliche Kohärenz aufgrund von typischen Volumenleitungseffekten im EEG bereinigt.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die Analysen zeigten bei den Alzheimer-Patient:innen die für die Erkrankung charakteristische Erniedrigung der relativen Alpha- sowie Erhöhung der relativen Theta-Power in Baseline gegenüber den Kontrollproband:innen. Ein Stimulationseffekt auf die relative Power innerhalb des Alpha-Frequenzbands konnte weder an den okzipitalen noch parietalen Elektroden festgestellt werden. Auch bezüglich der individuellen Alpha-Peak-Frequenz (iAPF) zeigten sich zu keinem der drei Ruhe-EEG-Messungen signifikante Unterschiede zwischen Stimulation und Scheinstimulation. Bei den Alzheimer-Patient:innen kam es jedoch unter Stimulation zu einer bedeutsamen Erhöhung der individuellen Alpha-Peak-Power (iAPP) an den okzipitalen und parietalen Elektroden, also eine Verstärkung der Oszillationen in diesem Frequenzband und somit eine Veränderung der Hirnströme in Richtung Normalisierung. Bei den gesunden Kontrollproband:innen konnte dieser Effekt nur in deutlich geringerem Maße beobachtet werden, zumal sich hier auch schon ohne Stimulation ein normales Muster zeigte.

Bei Analyse der EEG-Kohärenz zur Baseline wiesen die Alzheimer-Patient:innen eine signifikant erhöhte Kohärenz im langsamen Theta-Frequenzband auf. Dabei war die Kohärenz insbesondere an frontalen, temporalen und okzipitalen Elektrodenverbindungen deutlich erhöht. Außerdem zeigten sich deskriptiv verringerte Kohärenzwerte im schnellen Beta-Frequenzband, wobei sich statistisch nur einzelne Vergleiche bedeutsam zwischen beiden Gruppen unterschieden. Ein klarer Unterschied beider Gruppen im Alpha-Frequenzband konnte nicht nachgewiesen werden. Insgesamt waren jedoch in beiden Gruppen die höchsten Kohärenzwerte im unteren Alpha-Band zu beobachten, was zu den bereits berichteten Ergebnissen bezüglich der Power und auch im Allgemeinen zu einem entspannten Ruhezustand passt.

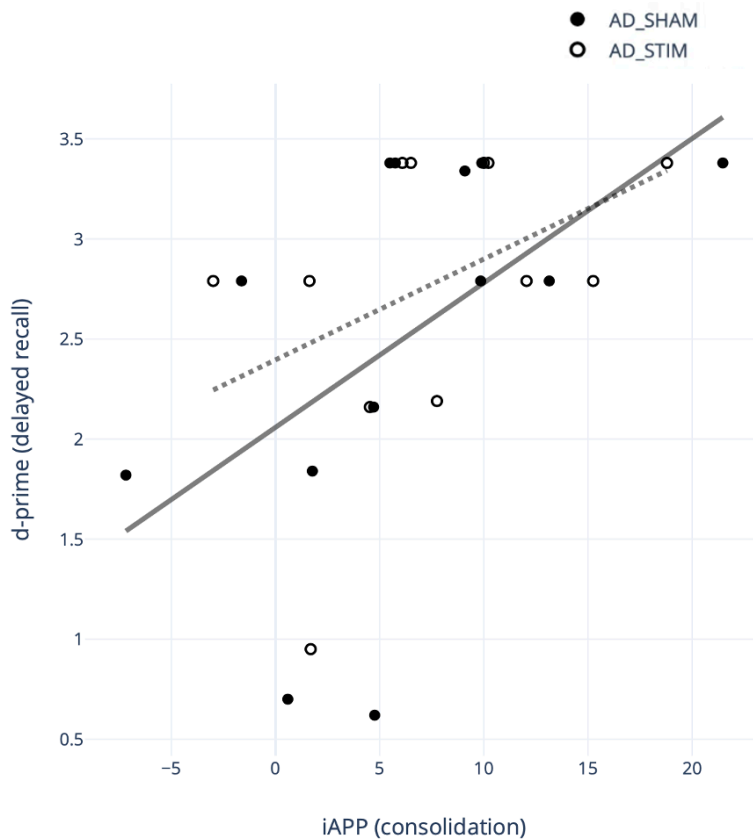
Erwartungsgemäß zeigte sich ein Stimulationseffekt bei den Alzheimer-Patient:innen im Alpha-Frequenzband, wobei dieser insbesondere in niedrigeren Alpha-Frequenzen (Alpha1: 8–10 Hz) zu beobachten war. Dabei war die globale Alpha-Kohärenz unter Stimulation im Vergleich zur Scheinstimulation deutlich erhöht. Bei den gesunden Kontrollproband:innen war dies nicht der Fall (siehe Abbildung 2). Bei Analyse der globalen Kohärenz weiterer Frequenzbänder zeigten sich keine eindeutigen Stimulationseffekte. Deskriptiv war jedoch ebenfalls ein Anstieg der Theta-Kohärenz unter Stimulation bei den Alzheimer-Patient:innen zu beobachten.



**Abbildung 2** Globale Kohärenz im Alpha-Frequenzband (8-13 Hz; Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) der Alzheimer-Patient:innen (links) und der gesunden, altersgleichen Kontrollproband:innen (rechts).

Auf Verhaltensebene zeigten die Alzheimer-Patient:innen in der Gedächtnisaufgabe erwartungsgemäß eine schlechtere Leistung als die gesunden Kontrollproband:innen. Weiterhin war bei den Alzheimer-Patient:innen eine Zunahme an Positionsfehlern vom direkten zum verzögerten Abruf zu beobachten. Direkte Effekte der Stimulation auf die Gedächtnisleistung konnten nicht bestätigt werden. Jedoch ergaben Korrelationsanalysen einen positiven Zusammenhang zwischen der individuellen Alpha-Peak-Power und der Gedächtnisleistung im verzögerten Abruf bei den Alzheimer-Patient:innen (Abbildung 3). Auch die EEG-Kohärenz zeigte einzelne Zusammenhänge zur Kognition. So war die globale Alpha-Kohärenz mit der Baseline Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der Teilnehmenden assoziiert. Gruppenspezifische Analysen ergaben weiterhin Zusammenhänge zwischen der Kohärenz und einer spatialen Gedächtnisaufgabe bei den Alzheimer-Patient:innen und einer

verbalen Gedächtnisaufgabe bei den Kontrollproband:innen. Im Rahmen des angewandten Gedächtnisparadigmas der vorliegenden Studie (siehe Abbildung 1) zeigten sich primär in der Scheinstimulations-Bedingung und bei den Kontrollproband:innen Zusammenhänge mit der Alpha-Kohärenz. Insgesamt waren also durchaus Zusammenhänge zwischen verschiedenen EEG-Parametern im Alpha-Frequenzband und der kognitiven Performanz der Teilnehmenden zu beobachten.



**Abbildung 3** Zusammenhang zwischen der individuellen Alpha-Peak-Power (iAPP) und der Performanz im verzögerten Abruf bei den Alzheimer-Patient:innen.

Mit der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass bereits eine Sitzung rTMS mit niedriger Intensität und hoher Frequenz in der Lage ist, die endogenen Hirnoszillationen bei Alzheimer-Patient:innen zu modulieren. Dabei wurde primär eine Zunahme der individuellen Alpha-Peak-Power und der globalen Kohärenz im Alpha-Frequenzband bei den Alzheimer-Patient:innen beobachtet.

Auch wenn die Stimulation selbst zu keiner allgemeinen Verbesserung der Gedächtnisleistung führte, so ist dennoch zu beobachten, dass die individuelle Alpha-Peak-Power und die globale

Kohärenz einen positiven Einfluss auf die Gedächtnisfunktionen zu haben scheinen. Es bleibt zu klären, in welcher Phase der Gedächtnisbildung (Enkodierung/Konsolidierung) die Stimulation eine günstige Wirkung auf das Verhalten haben könnte. Hierbei ist anzumerken, dass insbesondere die Gedächtniskonsolidierung als ein sehr vulnerabler Prozess gilt. Alpha-Oszillationen werden vor allem mit einem entspannten Zustand des Gedankenüberschweifens verbunden. So könnte die Stimulation ebendieses Zustands kontraproduktiv für die Abrufleistung im angewandten Gedächtnisparadigma gewesen sein. Insgesamt bestätigt unsere Studie jedoch die Wirksamkeit des verwendeten rTMS-Protokolls, welches sich aufgrund der kleinen Spulen und der geringen Intensität des Magnetfelds auch für die Anwendung zu Hause eignet und somit einen vielversprechenden und praktikablen therapeutischen Ansatz darstellt. Zur Erforschung, in welcher Phase der Gedächtnisbildung eine Stimulation positive behaviorale Wirkungen zeigt, bedarf es weiterer Forschungsbemühungen. Auch die Analyse der Auswirkungen einer seriellen Anwendung des getesteten Stimulationsprotokolls auf kognitive Domänen im Prä-/Post-Vergleich erscheint sinnvoll.

### **Veröffentlichung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse werden im Rahmen von mindestens zwei Publikationen veröffentlicht. Dabei befasst sich die erste Arbeit mit den Wirkungen der Stimulation auf die spektrale Leistungsdichte und steht kurz vor der Einreichung. Die zweite Arbeit berichtet die Ergebnisse bezüglich der EEG-Kohärenz und wird momentan verfasst. Zusammenfassend haben die Fördermittel der Brandau-Laibach-Stiftung essenziell dazu beigetragen, die Effekte non-invasiver Hirnstimulation auf die endogenen Hirnoszillationen bei der Alzheimer-Demenz zu untersuchen. Dies erscheint uns vor dem Hintergrund mangelnder effektiver Therapiemethoden besonders relevant. Hierfür möchten wir uns herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen,



Univ.-Prof. Dr. Ö. Onur



Ronja Faßbender, M. Sc.



Christina Kehm, M. Sc.