



**UNIKLINIK
KÖLN**

**Klinik und Poliklinik
für Neurologie**

Zwischenbericht zu Vorarbeiten 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
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. 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 verschiedene Hirnareale, insbesondere temporomesial und parietal, sowie vor allem entorhinal und im Precuneus. 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. Ziel der Studie war es mittels non-invasiver Hirnstimulation die endogenen Hirnoszillationen zu modulieren, im Besonderen die Alpha-Aktivität zu steigern, um so die Gedächtnisleistung bei Alzheimer-Patient*innen zu verbessern.

Über die Gedächtnisambulanz der Uniklinik Köln wurden 17 Patient*innen rekrutiert. Die Patient*innen wiesen klinisch eine leichte kognitive Beeinträchtigung bis leichte Demenz, sowie Alzheimer-typische Biomarker auf. 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 eine nicht-invasive Hirnstimulation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) gleichzeitig mit einer EEG-Messungen durchgeführt wurde (rTMS-EEG), wobei in randomisierter Folge entweder stimuliert wurde oder eine Schein-Stimulation als Kontrollbedingung diente. Die Proband*innen wurden nicht darüber informiert, in welcher Bedingung sie sich befanden, weshalb es sich um eine einfach-verblindete Studie mit Messwiederholung handelt. Die Stimulation erfolgte mittels einer low-intensity (<10 mT) high frequency rTMS über parieto-okzipitalen Hirnarealen. Hierbei wurden elektrische Impulse in ein Salven, welche sich mit einer Frequenz von 14Hz wiederholten, an die Magnetspulen abgegeben. Im Sinne einer Individualisierung der Stimulationsparameter, um das Ansprechen auf die Therapie bei jedem Einzelnen zu verbessern, wurde vor Beginn des Experiments eine Stimulation mit unterschiedlichen Pulsmustern innerhalb der Salven durchgeführt. Unter Einsatz einer quantitativen EEG (qEEG) in Echtzeit konnte individuell ermittelt werden bei welchem Pulsmuster ein bestmögliches Ansprechen auf die Stimulation erreicht werden konnte. Für das Experiment wurde das Stimulationsmuster gewählt, das die höchste spektrale Leistungsdichte (power spectral density, PSD) des Alpha-Frequenzbandes (Alpha Power) an



parietalen und okzipitalen EEG-Elektroden ergab. Während der Stimulation durchliefen die Studienteilnehmer*innen eine Gedächtnisaufgabe bestehend aus einer Lernphase, einem direkten Abruf, einer Konsolidierungsphase sowie einem verzögerten Abruf. Während der Lernphase wurden den Studienteilnehmer*innen 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 assoziierte Position zu merken. In einem direkten und einem verzögerten Abruf nach einer zehn-minütigen 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 hat. Es wurden zwei Bilder-Sets verwendet, welche über die Stimulations- und Schein-Stimulations-Bedingung hinweg balanciert wurden. Die Ruhe-EEG Messungen erfolgten vor Beginn der Stimulation (baseline), während der Stimulation bzw. Scheinstimulation in der Konsolidierungsphase (stim/sham) und danach (post).

Die Analyse der Verhaltensdaten sowie der EEG-Daten hinsichtlich der relativen spektralen Leistungsdichte in den Frequenzbändern (relative PSD) und der individuellen Alpha Peak Frequenz (iAPF) erfolgte mittels der Programme EEGlab und SPSS.

Die Analysen zeigten bei den Alzheimer-Patient*innen die für die Erkrankung charakteristische Erniedrigung der Alpha- sowie Erhöhung der Theta-Power in baseline gegenüber den Kontrollproband*innen. Ein Stimulationseffekt auf die relative PSD innerhalb des Alpha-Frequenzbandes konnte nicht festgestellt werden. Während der Stimulation wurde jedoch im Gegensatz zur Scheinstimulation eine Erhöhung der iAPF (baseline<stim<post) an den okzipitalen Elektroden beobachtet, also eine Erhöhung der Frequenz der Hirnströme in Richtung Normalisierung. Weiterführende Analysen zeigten einen stärkeren Stimulationseffekt bei Alzheimer-Patient*innen.

Insgesamt zeigte in der Gedächtnisaufgabe die Gruppe der Alzheimer-Patient*innen erwartungsgemäß eine höhere Fehlerrate als die gesunden Kontrollproband*innen. Ebenfalls entsprechend unserer Erwartung zeigten die Studienteilnehmer*innen in beiden Bedingungen eine Zunahme an Positionsfehlern vom direkten zum verzögerten Abruf. Jedoch zeigten Alzheimer-Patient*innen unter Stimulation vom direkten zum verzögerten Abruf eine erhöhte Zunahme an Positionsfehlern, woraus sich schließen lässt, dass in dieser Gruppe die Konsolidierungsprozesse durch die Stimulation gestört wurden. Korrelationsanalysen ergaben einen Zusammenhang zwischen der Zunahme der iAPF und einer Verbesserung der Gedächtnisleistung durch die Stimulation.



Mit der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass eine einzige Sitzung rTMS mit niedriger Intensität und hoher Frequenz in der Lage ist die endogenen Hirnoszillationen bei Alzheimer-Patient*innen zu modulieren und, dass diese Modulation mit einer Veränderung der Gedächtnisleistung einhergeht. Es bleibt noch zu klären, in welcher Phase der Gedächtnisbildung die Stimulation die günstigste Wirkung auf das Verhalten haben könnte. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich die Stimulation während der Gedächtniskonsolidierung, einer Phase in welcher die Gedächtnisspur als sehr vulnerabel gilt, bei Alzheimer-Patient*innen negativ auf die Erinnerungsleistung auswirkt. Insgesamt bestätigt unsere Studie jedoch die Wirksamkeit des verwendeten rTMS-System, 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.

In dem durch die Brandau-Laibach Stiftung geförderten Projekt, werden wir uns im Speziellen die Kohärenz anschauen, also wie unterschiedliche Hirnareale miteinander interagieren und welche Einflüsse die Stimulation darauf hat sowie die Kohärenz Veränderungen der Gedächtnisleistung erklärt. Ein diesbezüglicher Abschlussbericht folgt.

Univ.-Prof. Dr. Ö. Onur

Ronja Faßbender, M.Sc.