



Nicht invasive Hirnstimulation

Neue Ansätze in der Erforschung und Therapie der Parkinsonkrankheit

Fortschritte in der Hirnstimulation eröffnen neue Perspektiven in der Therapie und erweitern unsere Kenntnisse der Parkinsonkrankheit. Die nicht invasive Hirnstimulation könnte die Behandlung des Freezing, des Blockierens beim Gehen, verbessern. Dies wird von uns aktuell in einer randomisierten, kontrollierten Therapiestudie untersucht. Die Bedeutung der nicht invasiven Hirnstimulation für die Forschung liegt in ihrer Möglichkeit, die Hirnaktivität lokal und systemisch zu modulieren und damit gezielt die Hirnfunktion *in vivo* zu explorieren.

Die primäre Therapie der Parkinsonkrankheit bleibt die medikamentöse Substitutionsbehandlung mit Dopamin und Dopamin-Agonisten. Das Fortschreiten der Krankheit führt aber zum Auftreten von zunehmend therapierefraktären und invalidisierenden motorischen Komplikationen, die konventionell nicht (mehr) zu behandeln sind. Die nicht invasive Hirnstimulation könnte eine therapeutische Alternative bieten. Die bekanntesten Stimulationsmethoden sind die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial Direct Current Stimulation [tDCS]), die beide gut toleriert werden und ein nebenwirkungsarmes Profil aufweisen.

In der klinischen Praxis hat sich das TMS-evozierte motorische Potenzial (MEP) in der Evaluation der motorischen (kortikospinalen) Leitungsbahnen fest etabliert. Die Doppelpulsstimulation («paired-pulse stimulation»), bei der die Konditionierung des MEPs durch einen vorangehenden Impuls getestet wird, ermöglicht die Exploration der Hirnphysiologie. Sie hat wesentlich zum besseren Verständnis der Pathophysiologie von Parkinson und anderen Hirnerkrankungen beigetragen. Dieses Stimulationsprotokoll wird primär in der Forschung angewendet, weist aber das Potenzial einer klinischen Anwendung auf. Bevor es tatsächlich in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden kann, muss noch die Genau-

igkeit und die Reproduzierbarkeit dieser Doppelpulsstimulation-Messungen verbessert werden. Dies könnte durch eine erweiterte TMS-Stimulationsmethode, die Dreifachstimulation (Triple Stimulation Technique¹), erreicht werden, eine Möglichkeit, die in unserem Labor gerade untersucht wird.

Ein weiteres TMS-Paradigma ist die repetitive Stimulation (rTMS), die aus einer Serie von wiederholten Stimulationsimpulsen besteht. rTMS kann die Hirnaktivität fokal und via synaptische Verbindungen (transsynaptisch) innerhalb von neuronalen Netzwerken aktivieren oder hemmen. Die tDCS moduliert die neuronale Erregbarkeit durch ein elektrisches Feld und beeinflusst damit die Hirnaktivität; eine Stimulationstechnik, die sich von den depolarisierenden Stimulationsimpulsen der rTMS unterscheidet. Beide Stimulationstechniken, rTMS und tDCS, können bleibende Effekte verursachen, die auf funktionelle und strukturelle Veränderungen in der synaptischen Übertragung hinweisen, die der neuronalen Plastizität zugrunde liegen. Die genauen Wirkmechanismen der Hirnstimulation bleiben aber noch weitgehend unbekannt.

Dieses Potenzial für Langzeiteffekte ist für die therapeutische Wirksamkeit der nicht invasiven Hirnstimulation unerlässlich, insbesondere, da diese intermittierend appliziert wird. Dies steht im Gegensatz zur kontinuierlichen Tiefenhirnstimu-

lation (Deep Brain Stimulation [DBS]), wobei neuere Studienergebnisse auf eine vergleichbare Wirksamkeit der intermittierenden DBS hinweisen. Dieses neue Stimulationskonzept basiert auf einem geschlossenen Regelkreis («closed-loop circuit») und richtet sich basierend auf biologischen Aktivitätsmarkern nach dem «biologischen Bedarf». Dieses Konzept unterstützt somit die potenzielle Wirksamkeit der intermittierend applizierten, nicht invasiven Hirnstimulation.

Ein Ansatzpunkt für die therapeutische Anwendung leitet sich von der Idee her, dass die klinische Symptomatik aus den Veränderungen der Hirnaktivität und Physiologie resultiert und diese behoben werden könnte, wenn die physiologische Hirnaktivität wiederhergestellt wird. Die DBS liefert derzeit die beste Evidenz zugunsten dieses Konzeptes. Sie bessert die klinischen Symptome und moduliert die funktionelle² und metabolische Aktivität³ im motorischen Cortex und dem damit verbundenen neuronalen Netzwerk. Diese Studien zeigen die weitreichende Wirkung der DBS auf, die möglicherweise transsynaptisch innerhalb des motorischen Netzwerkes vermittelt wird, das den motorischen Cortex, die Basalganglien und den Thalamus verbindet.⁴ Diese Beobachtung begründet die Erwartung, dass die fokale Stimulation des motorischen Cortex vergleichbare Effekte im gesamten Netzwerk erzielen würde. Die nicht invasive Hirnstimulation hat eine begrenzte Tiefenwir-

kung und daher ist der motorische Cortex das primäre Stimulationsziel. Die funktionelle Bildgebung bei Gleichstromstimulation (tDCS) unterstützt dieses Konzept der kortiko-subkortikalen Konnektivität, bei der die Stimulation des primären motorischen Cortex zu einer Aktivierung des motorischen Netzwerkes führt.⁵ Die nicht invasive Hirnstimulation könnte daher eine interessante Therapieoption in der Behandlung der Parkinsonkrankheit bieten, auch da mit einer neuroprotektiven Therapie in absehbarer Zeit (noch) nicht zu rechnen ist.

Eine erste therapeutische Anwendung von rTMS wurde von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA – Food and Drug Administration) für die Behandlung der therapierefraktären Depression genehmigt. Dieses Stimulationsprotokoll könnte ebenfalls bei der Depression im Rahmen der Parkinsonkrankheit wirksam sein, so bessert sich die Gemütsver Stimmung mit aktivierenden Stimulationsprotokollen.^{6,7} Dies müsste aber in einer spezifischen Depressionsstudie bestätigt werden.

Rationale für die nicht invasive Hirnstimulation

Die primäre Pathologie der Parkinsonkrankheit ist eine fortschreitende Degeneration u.a. von dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta im Hirnstamm. Der daraus resultierende Dopaminmangel führt zu systemischen Auswirkungen. Bereits in frühen Krankheitsstadien weisen neurophysiologische Studien (TMS-Untersuchungen, funktionelle Bildgebung) auf funktionelle Veränderungen hin. Sie betreffen Strukturen, die das motorische Netzwerk bilden – die primären und sekundären motorischen Cortex-Areale, die Basalganglien und den Thalamus –, und sind bereits sichtbar, bevor sich neurodegenerative Veränderungen nachweisen lassen. Das aktuelle Krankheitsmodell postuliert eine Funktionsstörung in diesem motorischen Netzwerk, bei der es zu einer verminderten Stimulierung des motorischen Cortex durch den Thalamus kommt (für eine Übersichtsarbeit siehe⁸), wobei dies eine Vereinfachung der wesentlich komplexeren Pathophysiologie ist. Bei Krankheitsbeginn verbessert die Dopaminersatztherapie die Symptome, aber das Fortschreiten der Neurodegene-

ration, die auch andere, nicht dopaminerge Systeme⁹ betrifft, führt in zunehmendem Mass zu zusätzlichen motorischen Defiziten, die durch die medikamentöse Therapie schwer zu kontrollieren sind. Diese Herausforderungen und die Einschränkung der konventionellen Behandlung motivieren die Suche nach Therapiealternativen.

Die nicht invasive Hirnstimulation als alternative Therapie

Die DBS hat sich erfolgreich in der Behandlung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien sowie dem invalidisierenden Tremor etabliert, wenn die konventionelle medikamentöse Therapie die Symptomatik nicht mehr kontrollieren kann. Aber nicht für alle Parkinsonpatienten

lationsziele wie der pedunculopontinen Nucleus (PPN)¹⁰ könnten spezifisch Gangstörungen verbessern. Der PPN ist als Teil des motorischen Netzwerkes mit dem motorischen Cortex verschaltet, und daher könnte die Stimulation des motorischen Cortex wiederum die Aktivität des PPN modulieren.

Der aktuelle Wissensstand erlaubt noch keine klaren Aussagen zur Wirksamkeit der nicht invasiven Hirnstimulation oder Therapieempfehlungen bei Parkinson. Die Ergebnisse der bisherigen Studien sind sehr unterschiedlich. Einige randomisierte, kontrollierte Studien haben eine therapeutische Wirksamkeit von rTMS¹¹⁻¹³ und von tDCS¹⁴ gezeigt, während andere Studien negativ ausfielen.^{7,15} Die Unterschiede in den Stimulationspro-



kommt die DBS infrage. Dazu besteht ein, wenn auch geringes, Risiko potenziell erheblicher Operationskomplikationen, und häufiger treten auch neuropsychiatrische Komplikationen auf. Der therapeutische Erfolg der DBS und ein besseres Verständnis der Pathophysiologie haben das Interesse an der nicht invasiven Hirnstimulation als Therapiealternative gestärkt. Mit dem Fortschreiten der Krankheit kommt es zunehmend auch zu invalidisierenden Schwierigkeiten beim Gehen einschliesslich Freezing (Blockieren) sowie posturaler Instabilität, die selbst durch die «konventionelle» Tiefenhirnstimulation nicht gebessert werden können. Neuere Stimu-

lationsprotokollen (Zielstruktur der Stimulation, Stimulationsfrequenz, Intensität, Dauer, Form der Spule und Ausrichtung etc.) wie auch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von rTMS und tDCS erklären die Heterogenität der Effekte. Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung ist daher die Suche nach wirksameren Stimulationsprotokollen.

Gemeinsam ist den positiven Studien, dass sich die Bradykinesie verbessert, die meistens das primäre Therapieziel war, während die Wirksamkeit in der Behandlung von anderen Parkinsonsymptomen divergiert.

Ein internationales Expertengremium hat kürzlich Therapieempfehlungen für rTMS basierend auf einer kritischen Durchsicht von randomisierten kontrollierten Studien nach den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin publiziert. Bei Parkinson wird die Behandlung der Depression als wahrscheinlich wirksam beurteilt (Empfehlungsniveau B). Dagegen wurde die Studienlage dahingehend interpretiert, dass die bilaterale Stimulation des motorischen Cortex eine mögliche Therapieeffizienz bei motorischen Symptomen hat (Empfehlungsniveau C¹⁶). Die therapeutische Wirksamkeit bedarf aber noch der Bestätigung durch multizentrische, randomisierte Phase-III-Studien (für eine aktuellere Übersicht¹⁷).

Aktuelle Forschungsprojekte

Zurzeit befassen wir uns mit der Pathophysiologie des Tremors bei Parkinson, genauer mit der Rolle des Kleinhirns in der Tremor Entstehung, sowie mit neuen Ansätzen zur Therapie von konventionell refraktären Symptomen von Parkinson (insbesondere von Gangstörungen) mittels der nicht invasiven Hirnstimulation.

Tremor ist ein Kardinalsymptom von Parkinson, aber die Pathogenese bleibt weiterhin unklar. Dazu kommt, dass Tremor häufig nur partiell oder kaum auf die Substitutionstherapie anspricht. Eine Beteiligung des Kleinhirns wird aufgrund funktioneller Bildgebung und Neurophysiologie^{18, 19} postuliert und durch die effiziente Tremor Unterdrückung bei stereotaktischen Eingriffen in die Kleinhirn-Thalamus-Cortex-Projektionsbahnen unterstützt. In einer Bildgebungsstudie haben wir – im Einklang mit der gegenwärtigen Studienlage – strukturelle Veränderungen im Kleinhirn identifiziert, die mit dem Tremor korrelieren.²⁰ Die funktionelle Bedeutung dieser Veränderungen, ob Ursache oder Folge der Tremor Aktivität, haben wir mittels nicht invasiver Stimulation des Kleinhirns exploriert. Zu diesem Zweck applizierten wir randomisiert 1. eine hemmende oder 2. eine aktivierende Theta-Burst Stimulation (eines der wirksamsten rTMS-Stimulationsprotokolle) sowie 3. eine Scheinstimulation als Kontrollbedingung und konnten in den Folgeuntersuchungen keine signifikanten Veränderungen in der Tremor Aktivität (Fre-

quenz, Intensität oder Persistenz) feststellen. Die Resultate können dahingehend interpretiert werden, dass sich der vermutete Tremor Generator nicht im Kleinhirn befindet. Dies steht im Einklang mit dem aktuellen Wissensstand, der einen möglichen Verlust der physiologischen Hemmung eines wahrscheinlich im Thalamus situierter Tremor Generators postuliert. Diesem Kontrollverlust liegt wahrscheinlich eine Kleinhirnfunktionsstörung zugrunde, die bei anderen Tremor Typen besteht und die möglicherweise zur Tremor Entstehung führt. Diese Funktionsstörung explorieren wir mit neurophysiologischen Untersuchungstechniken weiter. Diese Resultate sprechen ebenfalls gegen eine mögliche Wirksamkeit der Kleinhirnstimulation als Therapie des Tremors.

Ein Forschungsschwerpunkt liegt in Therapiestudien zur nicht invasiven Hirnstimulation als mögliche Ergänzung bei der Therapie von Gangstörungen einschliesslich des Blockierens beim Gehen bei Parkinsonpatienten. In randomisierten, kontrollierten Therapiestudien, basierend auf verschiedenen Stimulationsprotokollen, hat primär die tDCS¹⁴ therapeutische Wirksamkeit gezeigt im Gegensatz zu rTMS.^{7, 15} tDCS fördert ebenfalls das motorische Lernen und könnte daher das Erlernen und Umsetzen von verhaltenstherapeutischen Massnahmen als bisher einzig wirksame Behandlung von Freezing verbessern. In einer aktuellen randomisierten, doppelblinden Therapiestudie untersuchen wir die Wirksamkeit der Kombination einer solchen Verhaltenstherapie mit tDCS.

Für weitere Fragen, und falls sich Ihre Patienten für die Therapiestudie interessieren, kann ich gerne kontaktiert werden. Diese Therapiestudie richtet sich primär an Patienten, die Sie zu einer physiotherapeutischen Behandlung von Freezing zuweisen würden und die an keinen schwerwiegenden Komorbiditäten einschliesslich Demenz leiden. ■

Autor:
PD Dr. med. David Benninger
Leitender Arzt
Service de Neurologie
Département des Neurosciences Cliniques CHUV
Lausanne, Schweiz
E-Mail: David.Benninger@chuv.ch

■03

Literatur:

- 1 Magistris MR et al: Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 1998; 121: 437-50
- 2 Cunic D et al: Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1665-72
- 3 Ceballos-Baumann AO et al: A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999; 56: 997-1003
- 4 Alexander GE et al: Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46
- 5 Baudewig J et al: Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001; 45: 196-201
- 6 Pal E et al: The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010; 25: 2311-7
- 7 Benninger DH et al: Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2011; 76: 601-9
- 8 Wichmann T et al: Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 1032-41
- 9 Braak H et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
- 10 Stefani A et al: Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596-1607
- 11 Khedr EM et al: Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 2201-5
- 12 Lomarev MP et al: Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 325-31
- 13 Hamada M et al: High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1524-31
- 14 Benninger DH et al: Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1105-11
- 15 Benninger DH et al: Controlled study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 1096-105
- 16 Lefaucheur JP et al: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150-206
- 17 Benninger DH, Hallett M: Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: Current concepts and outlook 2015. *NeuroRehabilitation* 2015; 37: 11-24
- 18 Antonini A et al: The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 803-10
- 19 Timmermann L et al: The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126: 199-212
- 20 Benninger DH et al: Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol* 2009; 256: 256-63