

Vorab-Online-Pressekonferenz

zur 7. International Conference on Non-invasive Brain Stimulation und 4. European Conference of Brain Stimulation in Psychiatry im Rahmen der 64. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)

Hirnstimulation mit und ohne Operation - Fortschritte in der Diagnostik und Therapie bei Schlaganfall, Bewegungsstörungen und Depressionen

Termin: Montag, den 09. November 2020, 12.00 Uhr bis 13.00 Uhr

Themen und Referenten:

Hoffnung für Schlaganfall-Patienten: Forscher entwickeln einen Helm, der Netzwerke des Gehirns gezielt von außen stimuliert

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann, Kongresspräsident der 64. Jahrestagung der DGKN, Präsident der DGKN, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Ko-Direktor Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Tübingen

Therapeutischer Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen: EEG-Messungen ermöglichen Stimulation zur richtigen Zeit und mit höherem Effekt

Prof. Dr. med. Andrea Kühn, Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schonende Hirnstimulation bei Depression: neue Ansätze für die individualisierte Behandlung

Prof. Dr. med. Frank Padberg, Leiter der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Moderation: Katharina Weber, DGKN-Pressestelle, Stuttgart

Pressestelle DGKN

Katharina Weber, Dr. Adelheid Liebendörfer, Michaela Richter
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Telefon: 0711 8931-583
Telefax: 0711 8931-984

weber@medizinkommunikation.org
liebendoerfer@medizinkommunikation.org
richter@medizinkommunikation.org
www.dgkn.de

P R E S S E M I T T E I L U N G

Gegen Lähmungen und Sprachstörungen: Ein Helm soll Folgen des Schlaganfalls lindern

Darmstadt, 09. November 2020 – Lähmungen, Sprach- und Sehstörungen – ein Schlaganfall kann gravierende Auswirkungen haben. Diese Folgen zu lindern ist ein zentrales Anliegen in der Schlaganfalltherapie. „ConnectToBrain“ heißt das Projekt, an dem Tübinger Mediziner derzeit mit Kollegen aus Finnland und Italien arbeiten – und der Name ist Programm: In einen Helm integrierte Magnetspulen sollen durch die intakte Schädeldecke hindurch die Aktivität der Großhirnrinde beeinflussen und so dabei helfen, die Folgen eines Schlaganfalls zu lindern. Seit September 2019 wird das Forschungsvorhaben vom Europäischen Forschungsrat mit insgesamt zehn Millionen Euro für sechs Jahre gefördert. Über den Stand der Entwicklung berichtet der Tübinger Projektleiter Professor Dr. med. Ulf Ziemann auf der heutigen Vorab-Presskonferenz zur 7th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) und 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) in Berlin.

Das Gehirn arbeitet im Wesentlichen elektrisch; seine Aktivität lässt sich daher über elektrische oder magnetische Impulse beeinflussen. Dass dies sogar durch die geschlossene Schädeldecke hindurch funktioniert, macht sich die sogenannte transkranielle Magnetstimulation (TMS) zunutze: Eine auf der Kopfhaut liegende Magnetspule regt durch das Schädeldach hindurch die darunterliegenden Bereiche der Großhirnrinde an und verändert deren Aktivität. „Dieses Prinzip wird bislang hauptsächlich zu Forschungs- und Diagnosezwecken eingesetzt“, sagt Professor. Dr. med. Ulf Ziemann, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie und Ko-Direktor am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung der Universität Tübingen. Dabei werde in der Regel das Magnetfeld einer einzigen Spule auf einen bestimmten Ort der Großhirnrinde gerichtet, um dessen Funktion zu analysieren. Sein Team möchte die TMS nun gemeinsam mit den europäischen Partnern ausbauen, verfeinern und für die Schlaganfallbehandlung nutzbar machen.

Von einem Schlaganfall behalten die Betroffenen in vielen Fällen Lähmungen, Sprachstörungen oder andere Einschränkungen zurück – je nachdem, in welchem Bereich das Gehirn geschädigt wurde. „Diese Ausfälle lassen sich als Netzwerkerkrankung verstehen, die sich nicht nur am Ort der Schädigung bemerkbar macht, sondern in allen Gehirnregionen, die damit in Verbindung stehen“, sagt Ziemann.

Daraus ergebe sich die Herausforderung, teilweise weit voneinander entfernte Gehirnbereiche in eine mögliche Stimulationstherapie einzubeziehen, um so ihre Verbindungen zu beeinflussen und Reorganisationsprozesse zu unterstützen. Der im Rahmen von „ConnectToBrain“ entwickelte Helm soll daher bis zu 50 Spulen enthalten, deren überlappende Felder die gesamte Großhirnrinde abdecken. „Damit kann gezielt, schmerzfrei und nicht-invasiv jeder Ort der Großhirnrinde stimuliert werden“, so Ziemann.

Eine weitere Besonderheit von „ConnectToBrain“ ist der sogenannte Closed-Loop-Ansatz: Die Stimulation findet nicht nach einem festgelegten Protokoll statt, sondern berücksichtigt die aktuelle neuronale Aktivität. „In Studien konnten wir zeigen, dass der therapeutische Effekt der Stimulation größer ist, wenn eine Netzwerkverbindung ohnehin schon aktiv ist“, erläutert Ziemann.

Auch andere Hirnnetzwerkerkrankungen wie Alzheimer oder Depressionen könnten sich über den neu entwickelten Helm positiv beeinflussen lassen.

*Im März 2020 musste die Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) ihre 64. Jahrestagung aufgrund der Corona-Pandemie kurzfristig absagen. Nun schaltet sich die wissenschaftliche und klinische Kompetenz in der klinischen Neurophysiologie online aus der ganzen Welt zusammen: Die Jahrestagung wird mit den direkt zuvor und überlappend stattfindenden internationalen Konferenzen, der 7. International Conference on Non-invasive Brain Stimulation und der 4. European Conference of Brain Stimulation in Psychiatry, vom **10. bis 14. November 2020 virtuell** nachgeholt. Weitere Informationen: www.dgkn-kongress.de*

Pressestelle DGKN

Katharina Weber, Dr. Adelheid Liebendörfer, Michaela Richter
Postfach 30 11 20

70451 Stuttgart

Telefon: 0711 8931-583

Telefax: 0711 8931-984

weber@medizinkommunikation.org

liebendoerfer@medizinkommunikation.org

richter@medizinkommunikation.org

www.dgkn.de

P R E S S E M I T T E I L U N G

Mit Magnetfeldern und Strom gegen Depressionen – Wem hilft was am besten?

Darmstadt, 09. November 2020 – Rund 4,1 Millionen Menschen leiden laut WHO in Deutschland an einer Depression – Tendenz steigend. Psychotherapeutische Verfahren und antidepressive Medikamente sind wirksame und etablierte Therapieformen. Zunehmend gewinnt aber auch die nichtinvasive Hirnstimulation als Behandlungsoption bei Depressionen an Bedeutung: Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) legen Ärzte eine Magnetspule an die Stirn des Patienten an und stimulieren so die Nervenzellen des Gehirns. Und auch eine Gleichstrombehandlung von außen zeigt erste Erfolge. Doch wem hilft was am besten? Über neue Ansätze für die individualisierte Behandlung bei Depressionspatienten berichten Experten auf der heutigen Online-Vorab-Presskonferenz zu internationalen Konferenzen der 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN).

Warum spricht ein Patient auf eine antidepressive Therapie an, ein anderer hingegen nicht? Wie lässt sich vorhersagen, welches Antidepressivum bei welchem Patienten wirkt? Oder ob eine Hirnstimulation wirkungsvoller wäre? „Bisher fehlten uns klinisch nutzbare Biomarker für so eine verlässliche Prognose“, erklärt Professor Dr. med. Frank Padberg, Leiter der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Ludwigs-Maximilians-Universität (LMU) München. Seine Arbeitsgruppe erforscht derzeit intensiv Möglichkeiten der individualisierten Behandlung bei Depressionspatienten – mit ersten Erfolgen.

Neben den klassischen Behandlungen von Depressionspatienten mit Psychotherapie und Medikamenten hat in den vergangenen Jahren die nicht-invasive Hirnstimulation (engl. Non-Invasive Brain Stimulation – NIBS) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein NIBS-Verfahren, bei dem Nervenzellen in der Hirnrinde mittels Serien von sehr kurzen, aber starken Magnetfeldimpulsen stimuliert (d.h. depolarisiert) werden. Für die Behandlung von Depressionen wird die rTMS zur Stimulation frontaler, das heißt hinter der Stirn gelegener Hirnareale eingesetzt. Die Behandlung erfolgt mit 20 bis 30 Sitzungen über mehrere Wochen. Eine weitere therapeutische Möglichkeit ist die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial Direct Current Stimulation – tDCS). Hierbei wird über Elektroden auf der Kopfhaut für 20 bis 30 Minuten ein schwacher Gleichstrom angelegt, mit dem die Aktivierbarkeit von Nervenzellen verändert werden

kann. „Bei der TMS und tDCS handelt es sich um nebenwirkungsarme Behandlungsverfahren, die in jeder Arztpraxis, im Fall der tDCS sogar zu Hause, eingesetzt werden können“, erklärt Padberg.

Ziel der Forschung ist es nun, geeignete Marker zu finden, um vorhersagen zu können, welche Therapieform welchem Patienten am besten hilft. Dazu gibt es erste Anhaltspunkte. So lassen sich Ausprägung und Verlaufsform von Depressionen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) darstellen. Die Münchner Arbeitsgruppe von Professor Padberg fand auf der Basis von MRT-Bildgebungsdaten heraus, dass ein Patient umso besser auf die Gleichstromstimulation anspricht, je größer das Volumen von grauer Substanz in bestimmten frontalen Hirnregionen ist (Bulubas et al. 2019). Auch für die TMS liegen Studienergebnisse zur Vorhersage des Ansprechens aus MRT-Daten einer Bostoner Arbeitsgruppe (Weigand et al. 2018) vor. Schließlich ließ sich kürzlich das Ansprechen auf eine tDCS im Vergleich zu einem antidepressiven Medikament mittels innovativer statistischer Verfahren (sogener Machine Learning Methoden) vorhersagen, die aus klinischen Daten errechnet werden (Kambeitz et al. 2020).

„Die Verbindung von Biomarkern aus der Bildgebung, klinischen Daten und spezifischen Stimulationsansätzen eröffnet neue Wege in der Behandlung depressiver Erkrankungen, die sowohl mit Medikamenten als auch mit Psychotherapie individuell kombiniert werden können“, ist sich Padberg sicher. Bisher kann es Jahre dauern, die optimale Behandlung für eine Depression zu finden. Eine passgenaue Therapie würde die Leidenszeit deutlich verkürzen.

- Bulubas L et al. Antidepressant effects of tDCS are associated with prefrontal gray matter volumes at baseline: Evidence from the ELECT-TDCS trial. *Brain Stimul.* 2019; 12: 1197-1204.
- Kambeitz et al. Clinical patterns differentially predict response to transcranial direct current stimulation (tDCS) and escitalopram in major depression: A machine learning analysis of the ELECT-TDCS study. *J Affect Disord.* 2020; 265: 460-467
- Weigand A et al. Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites. *Biol Psychiatry.* 2018; 84: 28-37.

Im März 2020 musste die Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) ihre 64. Jahrestagung aufgrund der Corona-Pandemie kurzfristig absagen. Nun schaltet sich die wissenschaftliche und klinische Kompetenz in der klinischen Neurophysiologie online aus der ganzen Welt zusammen: Die Jahrestagung wird mit den direkt zuvor und überlappend stattfindenden internationalen Konferenzen, der 7. International Conference on Non-invasive Brain Stimulation und der 4. European Conference of Brain Stimulation in Psychiatry, vom 10. bis 14. November 2020 virtuell nachgeholt. Weitere Informationen: www.dgkn-kongress.de

Pressestelle DGKN

Katharina Weber, Dr. Adelheid Liebendörfer, Michaela Richter

Postfach 30 11 20

70451 Stuttgart

Telefon: 0711 8931-583

Telefax: 0711 8931-984

weber@medizinkommunikation.org

liebendoerfer@medizinkommunikation.org

richter@medizinkommunikation.org

www.dgkn.de

REDEMANUSKRIFT

Hoffnung für Schlaganfall-Patienten: Forscher entwickeln einen Helm, der Netzwerke des Gehirns gezielt von außen stimuliert

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann, Kongresspräsident der 64. Jahrestagung der DGKN, Präsident der DGKN, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Ko-Direktor Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Tübingen

Ich berichte über visionäre Hirnforschung im Rahmen des Projektes „ConnectToBrain“, die im Rahmen eines Synergy-Projektes des Europäischen Forschungsrates (englisch: European Research Council, ERC) ab dem 1. September 2019 mit insgesamt zehn Millionen Euro für sechs Jahre gefördert wird. Mit dem ConnectToBrain-Projekt wollen wir die nicht-invasive therapeutische Hirnstimulation revolutionieren. Partner im Synergy-Konsortium sind, neben mir und meinem Team am Universitätsklinikum Tübingen und am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Kollegen an der Aalto-Universität in Finnland (Leitung: Professor Risto Ilmoniemi) und an der Universität Chieti-Pescara in Italien (Leitung: Professor Gian Luca Romani).

Ziel ist die Entwicklung eines „Helms“, der mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezielt jeden Ort der Großhirnrinde des Menschen schmerzfrei und nicht-invasiv stimulieren kann. Die Stimulation erfolgt dabei zeitlich abhängig vom augenblicklichen Aktivitätszustand des Gehirns, der mittels Echtzeit-Analyse aus elektroenzephalografischen Daten (EEG) beurteilt wird. Dank dieser Kopplung kann die Magnetstimulation Verbindungen zwischen Hirnbereichen besonders effektiv verändern – und so Hirnnetzwerkerkrankungen wie Schlaganfälle, Depressionen und Alzheimer lindern. Langfristig erwarten wir eine breite therapeutische Anwendbarkeit der Technologie, auch für andere Erkrankungen neuronaler Netzwerke des Gehirns.

Bei der herkömmlichen TMS wird eine Reizspule an den Kopf angelegt und das Gehirn durch den intakten Schädel mit magnetischen Impulsen gereizt. Die Stimulation beeinflusst die Aktivität des Gehirns und kann Verbindungen zwischen Nervenzellen verstärken oder abschwächen. Bei konventioneller TMS-Applikation wird nach einem festen Protokoll gereizt, völlig unabhängig von dem, was innerhalb des Gehirns gerade vor sich geht. Die gehirneigene Aktivität ist allerdings kontinuierlich raschen Schwankungen unterworfen, sie ändert sich in Bruchteilen von Sekunden. Wir haben in früheren Studien herausgefunden, dass TMS besonders wirksam Hirnaktivität und Erregbarkeit verändern kann, wenn die Stimulation synchronisiert zur Gehirnaktivität erfolgt (Zrenner et al. 2018, *Brain Stimulation* 11:374-389). Auf diesem grundlegenden Prinzip basiert die Closed-Loop-Stimulation, die unser Team in Tübingen seit Jahren weltweit führend erforscht und stetig weiterentwickelt.

Dabei liest und wertet ein EEG die Gehirnaktivität in Echtzeit aus, das heißt mit einer zeitlichen Präzision von wenigen Millisekunden. Daran angeschlossen ist eine TMS-Spule, die mithilfe eines Algorithmus die Impulse auf die Millisekunde genau zum Gehirnzustand synchronisiert aussendet. Diese Technologie soll im Rahmen von ConnectToBrain weiter verfeinert und in die klinische Anwendung gebracht werden. In dem neu geförderten Projekt soll ein Helm entwickelt werden, in dem neben den EEG-Elektroden bis zu 50 Magnetspulen integriert sind. Durch die Überlagerung der durch die Einzelspulen im Gehirn induzierten elektrischen Felder wird jeder Bereich der menschlichen Großhirnrinde abgedeckt sein und erlaubt dann die zeitlich und räumlich hoch präzise Stimulation. Um den Stimulationshelm zu entwickeln, bedarf es allerdings Spezialwissen aus verschiedenen Bereichen. In dem Projekt fließen die Expertisen aller drei beteiligten Forschungsgruppen synergetisch zusammen, im Alleingang wäre das Projekt nicht umsetzbar. Die finnische Arbeitsgruppe wird die Spulen für den Helm konzipieren und herstellen. Die italienischen Kollegen werden Algorithmen zur Echtzeitanalyse der Aktivitätszustände im Gehirn entwickeln. Insbesondere werden hierdurch Informationen zur augenblicklichen Konnektivität, also des Zusammenspiels von neuronaler Aktivität in räumlich getrennten, aber vernetzten Regionen des Gehirns, möglich. Das Tübinger Team ist hauptsächlich dafür zuständig, die neue Technologie für die klinische Anwendung vorzubereiten.

Die ersten Tests im ConnectToBrain-Projekt werden mit gesunden Versuchspersonen durchgeführt. In drei Jahren sollen dann Studien mit Schlaganfall- und später auch mit Alzheimer-Patienten folgen. Mit Abschluss des Projektes in sechs Jahren soll das EEG-TMS-Gerät so weit ausgereift sein, dass mit der kommerziellen Herstellung begonnen werden kann. Wir gehen davon aus, dass die Closed-Loop-Stimulation einen Paradigmenwechsel in der therapeutischen Hirnstimulation einläuten und eine breite therapeutische Anwendung in Kliniken und Praxen finden wird.

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Tübingen, November 2020

REDEMANUSKRIFT

Therapeutischer Einsatz der tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen: EEG-Messungen ermöglichen Stimulation zur richtigen Zeit und mit höherem Effekt

Prof. Dr. med. Andrea Kühn, Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation am Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Unsere Erkenntnisse über krankhafte Veränderungen in neuronalen Netzwerken als Grundlage von vielen Bewegungsstörungen haben in den letzten Jahren zu neuen Behandlungskonzepten wie der sogenannten adaptiven, bedarfsgerechten tiefen Hirnstimulation geführt. Technische Innovationen ermöglichen nun die erste Testung am Patienten. Mit dem Percept Stimulator der Firma Medtronic können langfristig neuronale Signale über die in den Basalganglien platzierten Elektroden zur THS ausgelesen werden. In einem zweiten Schritt wird die adaptive Stimulation im Rahmen einer klinischen Studie im nächsten Jahr getestet. Warum soll überhaupt bedarfsgerecht stimuliert werden?

Bei der tiefen Hirnstimulation handelt es sich um eine inzwischen etablierte Therapie bei schweren Bewegungsstörungen. Zugelassen ist die Therapie bei Patienten mit Morbus Parkinson, Dystonie und essenziellem Tremor. Hier haben wir Klasse 1 Evidenz, die die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung von motorischen Störungen wie Wirkfluktuationen favorisiert und zur Verbesserung der Lebensqualität bei Parkinsonpatienten beiträgt.

Trotz des allgemeinen Konzeptes zur tiefen Hirnstimulation ist der Wirkmechanismus noch nicht gut verstanden. Letztlich geht man davon aus, dass bei der tiefen Hirnstimulation durch die hochfrequente, kontinuierliche Stimulation abnorme neuronale Aktivität im Zielgebiet unterdrückt wird. Hier setzen auch die Forschungsprojekte an, die eine adaptive, also Feedback-kontrollierte Stimulation untersuchen. Ziel ist es, die neuronale Aktivität im Zielgebiet zu nutzen, um die Stimulation zu steuern und bedarfsgerecht zu stimulieren.

Warum ist das sinnvoll bei Bewegungsstörungen? Bewegungsstörungen treten nicht als kontinuierliches motorisches Defizit auf, sondern haben vor allem Schwankungen im Tagesverlauf. Bei Parkinsonpatienten äußert sich das durch motorische Fluktuation zum Beispiel nach Medikamenteneinnahme. Bei anderen Bewegungsstörungen ist es noch offensichtlicher, wie zum Beispiel beim Tremor oder dem Tourette-Syndrom. Eine bedarfsgerechte Stimulation würde nur in Phasen schlechter Beweglichkeit oder zur Unterdrückung der Tremorphasen oder der Tics einsetzen. Darüber hinaus beobachten wir bei der chronischen tiefen Hirnstimulation auch Nebenwirkungen wie Dysarthrie, aber auch eine ausgeprägte Bradykinese bei pallidaler Stimulation, die durch eine bedarfsgerechte intermittierende Stimulation positiv beeinflusst werden könnten.

Ich möchte jetzt auf das Konzept der Feedback-gesteuerten, bedarfsbasierten Stimulation eingehen: Hierbei ist es entscheidend, einen Biomarker zu identifizieren, der verlässlich den motorischen Status des Patienten widerspiegelt. Untersuchungen der letzten Jahre haben bei Parkinsonpatienten ein neuronales Signal aus dem Zielgebiet der tiefen Hirnstimulation identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine synchrone, oszillatorische Aktivität im sogenannten Beta-Frequenzbereich um 20 Hertz. Umso ausgeprägter diese Beta-Aktivität beim Patienten vorliegt, umso stärker ist er motorisch beeinträchtigt, insbesondere hinsichtlich der Bradykinese und des Rigors. Viele Studien konnten zeigen, dass die Beta-Aktivität durch die L-Dopa Medikation und auch die Stimulation beeinflusst wird. Hierbei ist das Ausmaß der Unterdrückung der Beta-Aktivität durch die Therapie eng gekoppelt an die motorische Verbesserung. Somit kann für Parkinsonpatienten das subthalamische Signal im Beta-Frequenzband als Biomarker gewertet werden, was auch nach chronischer Stimulation beim Patienten verlässlich abzuleiten ist. Erste Studien zur bedarfsgerechten Stimulation sind im Labor in der Arbeitsgruppe von Peter Brown bereits 2013 publiziert worden und zeigen die Möglichkeit, die Amplitude der Beta-Aktivität als Triggersignal zu nutzen. Hierbei wird die Stimulation nur ausgelöst, wenn die Beta-Aktivität eine bestimmte Schwelle überschreitet. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Effektivität der adaptiven Stimulation sogar die chronische Stimulation überschreitet und hochsignifikant besser als eine randomisierte Stimulation wirkt. Interessant ist hierbei das Konzept, dass insbesondere lange Phasen verstärkter Beta-Aktivität, sogenannte Beta-Bursts, durch die Stimulation verkürzt werden, die wahrscheinlich für die motorischen Defizite mit verantwortlich sind.

Ein anderes Konzept wird von der Arbeitsgruppe um Priori verfolgt, wobei hier die Stimulationsamplitude in längeren Zeitabschnitten entsprechend der Beta-Aktivität als Maß für das motorische Defizit moduliert wird. Hierbei sind keine kurzen Interventionen, die mögliche langfristige plastische Effekte hervorrufen könnten, im Fokus, sondern eine Anpassung der Stimulationsstärke insbesondere zum Beispiel für Auswirkungen der Medikation. Unter Medikation und Stimulation summieren sich die Effekte und es kann häufiger zu Nebenwirkungen wie Dyskinesien kommen. In der Arbeit von Priori konnte gezeigt werden, dass durch die bedarfsgerechte Anpassung der Stimulationsamplitude solche Dyskinesien gut vermieden werden können.

Ganz aktuell steht mit dem Percept Stimulator ein neuer Stimulator zur Verfügung, der ein langfristiges Auslesen des neuronalen Signals beim Patienten ermöglicht. Erste Untersuchungen mit dem Percept zeigen, dass die Beta-Aktivität als Biomarker in guter technischer Qualität unter Stimulation nutzbar ist. Wir konnten außerdem in Ableitungen den Effekt der Stimulation auf die Beta-Aktivität deutlich zeigen. Herauszuheben ist hier, dass die Beta-Aktivität bei jedem Patienten zu flexiblen Zeitpunkten postoperativ über den implantierten Stimulator ableitbar ist und somit genutzt werden kann zum einen, um den optimalen Stimulationskontakt zu identifizieren, zum anderen kann die optimale Stimulationsamplitude anhand des Ausmaßes der Beta-Suppressionen beim Patienten

definiert werden und zukünftig das Signal dann für die adaptive Stimulation als Feedback Signal genutzt werden.

Aktuell ist das Feedback Signal bei dem Stimulator noch nicht freigegeben. Aber bereits im nächsten Jahr wird die Studie zur adaptiven Stimulation an ausgewählten europäischen und US-amerikanischen Zentren starten. Entscheidend ist hier, dass erstmals außerhalb des Labors der Mechanismus der adaptiven Stimulation in der klinischen Routine getestet werden kann und die Patienten über Wochen und nicht nur für einige Stunden, wie bisher unter Laborbedingungen, die adaptive Stimulation testen können. Die Studienleitung wird hier bei uns in Berlin für die europäischen Zentren liegen und wir hoffen, zeitnah erste Ergebnisse für die Anwendbarkeit in der klinischen Routine zu erreichen.

Zusammenfassend stehen durch technische Innovationen neue Therapieansätze zur bedarfsgerechten, adaptiven Stimulation kurz vor der klinischen Testung und werden in den nächsten Jahren das Konzept der adaptiven Stimulation auf die Probe stellen. Ob andere Signalquellen, wie kortikale Aktivität, oder komplexere Analysemechanismen, die weit über die lokale Beta-Aktivität hinausgehen, potenziell noch differenziertere Informationen als Feedback Signal zur Verfügung stellen, wird hierbei auch getestet werden, um deren Anwendbarkeit für eine neuronal gesteuerte tiefe Hirnstimulation zur richtigen Zeit und mit optimalem Effekt zu erproben.

(Es gilt das gesprochene Wort!)
Berlin, November 2020

REDEMANUSKRIFT

Schonende Hirnstimulation bei Depression: neue Ansätze für die individualisierte Behandlung

Prof. Dr. med. Frank Padberg, Leiter der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Depressionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen und werden hinsichtlich ihrer Schwere oft unterschätzt. Die WHO geht davon aus, dass weltweit circa 322 Millionen Menschen von Depressionen, das heißt 4,4 Prozent der Weltbevölkerung, betroffen sind (WHO 2017). Für Deutschland schätzt die WHO die Zahl der Menschen mit Depressionen auf 4,1 Millionen, das heißt circa 5,2 Prozent der Bevölkerung. Die mitunter gravierenden Folgen von Depressionen für den Einzelnen reichen bis zu einer erhöhten Mortalität: Im Jahr 2015 starben mehr Menschen durch Suizid (10 080) als durch Drogen (1226), Verkehrsunfälle (3578) und HIV (371) zusammen (Quelle: Todesursachenstatistik 2015, Statistisches Bundesamt). Die Mehrzahl der Suizide ereignet sich dabei im Rahmen depressiver Erkrankungen.

Depressionen zeigen keine einheitliche Ausprägung oder Verlaufsform, sondern zeichnen sich durch ein großes Spektrum von akuten depressiven Episoden bis hin zu wiederkehrenden oder chronischen Formen sowie von leichten bis zu sehr schweren Krankheitsbildern aus. Die im Vordergrund stehenden Symptome sind individuell ebenfalls unterschiedlich und umfassen neben Kernsymptomen (depressive Stimmung, Antriebsminderung und Interessenverlust) weitere Symptombereiche bis hin zu Angstsymptomen oder Körperbeschwerden. Diese Vielfalt von Depressionsformen findet sich auch auf einer biologischen Ebene und zeigt sich unter anderem in bildgebenden Untersuchungen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) in einer hohen Variabilität von Veränderungen in relevanten Hirnregionen und Netzwerken.

Es gibt wirksame Therapieverfahren, das heißt antidepressive Medikamente und Psychotherapieverfahren, die auch kombiniert werden können. Die oben beschriebene Variabilität depressiver Erkrankungen kann jedoch therapeutisch bislang wenig genutzt werden, und es fehlen spezifische biologische Anhaltspunkte (das heißt sogenannte Biomarker) für eine individualisierte Behandlung.

An die Befunde aus der Bildgebung knüpft unmittelbar das Therapieprinzip der Hirnstimulationsverfahren an, bei denen gezielt bestimmte Hirnregionen und Netzwerke mittels elektrischer oder magnetischer Pulse stimuliert werden können. Eine bei Depressionen beteiligte Region des Gehirns ist der seitlich hinter der Stirn gelegene, sogenannte dorsolaterale präfrontale Kortex, der vor allem mittels transkranieller (das heißt physikalisch von außen angewandter)

Stimulationsverfahren wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder Gleichstromstimulation (englisch: transcranial Direct Current Stimulation – tDCS) direkt erreicht werden kann.

Bei der rTMS und tDCS handelt es sich um nebenwirkungsarme Behandlungsverfahren, die einfach in der Behandlungspraxis (im Fall der tDCS sogar zu Hause) eingesetzt werden können. Die rTMS ist mittlerweile in vielen Ländern zur Behandlung von Depressionen zugelassen und auch in Deutschland eine Therapieoption. Die tDCS wird gerade noch intensiv bezüglich ihrer Wirksamkeit untersucht, unter anderem im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Verbundprojektes (www.gcbs.network).

In der bislang größten Studie zur tDCS, die 2017 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, konnten Andre Brunoni und Mitarbeiter zeigen, dass eine tDCS über zehn Wochen zwar nicht ganz so wirksam wie eine Behandlung mit einem antidepressiven Medikament war, aber eine deutlich höhere Wirksamkeit als eine Placebo-Behandlung zeigte.

Lucia Bulubas und Kollegen (Bulubas et al. 2019) aus unserer Arbeitsgruppe am Klinikum der LMU München fanden in einer aktuellen Analyse der Studienergebnisse von Brunoni et al. (2017) auf der Basis von Bildgebungsdaten einen klaren Zusammenhang zwischen dem Volumen grauer Substanz in frontalen Hirnregionen mit der Verbesserung der depressiven Symptomatik unter tDCS, der sich spezifisch in der tDCS-Gruppe und nicht in den beiden anderen Behandlungsbedingungen fand. Auch für die rTMS liegen unter anderem von einer Bostoner Arbeitsgruppe (Weigand et al. 2018) Studienergebnisse vor, die einen spezifischen Zusammenhang zwischen individuellen Gegebenheiten in Hirnnetzwerken und dem antidepressiven Ansprechen auf eine rTMS-Behandlung zeigen. Auf Ebene der Stimulationsparameter ist es möglich, die an der Hirnrinde erreichte Stimulationsintensität anhand computergestützter Modelle zu berechnen und die Stimulationsstärke entsprechend abzustimmen. Damit wird erstmals eine auf die individuellen Gegebenheiten in neuronalen Regelkreisen und Netzwerken abgestimmte Behandlung möglich.

Diese Verbindung von Biomarkern aus der Bildgebungsforschung und spezifischen Stimulationsansätzen öffnet einen völlig neuen Weg in der spezifischen Behandlung depressiver Erkrankungen mit neuen methodischen Ansätzen, die sowohl mit Medikamenten als auch mit Psychotherapie kombiniert werden können. Die einfache Anwendung im klinischen Alltag ermöglicht die Entwicklung der Stimulationsverfahren zu einer neben Medikamenten und Psychotherapie stehenden „dritten Säule“ in der Depressionstherapie.

(Es gilt das gesprochene Wort!)
München, November 2020

Literatur:

Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borrión L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 2017; 376:2523-2533.

Bulubas L, Padberg F, Bueno PV, Duran F, Busatto G, Amaro E Jr, Benseñor IM, Lotufo PA, Goerigk S, Gattaz W, Keeser D, Brunoni AR. Antidepressant effects of tDCS are associated with prefrontal gray matter volumes at baseline: Evidence from the ELECT-TDCS trial. *Brain Stimul.* 2019; 12(5): 1197-1204.

Weigand A, Horn A, Caballero R, Cooke D, Stern AP, Taylor SF, Press D, Pascual-Leone A, Fox MD. Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites. *Biol Psychiatry.* 2018; 84(1): 28-37.

WHO (2017) Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Terminhinweis:

Online-Pressekonferenz zur 64. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)

Termin: Mittwoch, 11. November 2020, 13.00 Uhr bis 14.00 Uhr

Themen und Referenten:

Stimmen und Gelähmten eine Stimme geben – „Brain-Computer-Interface“ übersetzt Hirnsignale in Sprache: State of the Art

Prof. Dr. med. Ulf Ziemann, Kongresspräsident der 64. Jahrestagung der DGKN, Präsident der DGKN, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Ko-Direktor Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Tübingen

Halbseitige Lähmung nach Schlaganfall: Bewegung neu lernen mit innovativer nicht- invasiver Stimulation (Transkranielle Magnetstimulation (TMS)) des Gehirns

Dr. Christoph Zrenner, Neurologe und Laborleiter in der Forschergruppe Prof. Ulf Ziemann am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Tübingen

Migräne, Epilepsie, Bewegungsstörungen und andere Kanalerkrankungen: Innovative Präzisionsmedizin zeigt erste Erfolge

Prof. Dr. med. Holger Lerche, Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH), Geschäftsführender Ärztlicher Direktor der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Tübingen

Wann ist ein Mensch „hirntot“? Moderne Diagnostik des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls

Prof. Dr. med. Uwe Walter, Vorsitzender der Hirntodkommission der DGKN, Stellvertretender Klinikdirektor, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

Moderation: Dr. Adelheid Liebendörfer, DGKN-Pressestelle, Stuttgart

Pressestelle DGKN

Katharina Weber, Dr. Adelheid Liebendörfer, Michaela Richter
Postfach 30 11 20
70451 Stuttgart
Telefon: 0711 8931-583
Telefax: 0711 8931-984

weber@medizinkommunikation.org
liebendoerfer@medizinkommunikation.org
richter@medizinkommunikation.org
www.dgkn.de

Curriculum Vitae

Professor Dr. med. Ulf Ziemann

Zentrum für Neurologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung,
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen,
Tübingen



Berufstätigkeit:

Seit 05/2012	Ärztlicher Direktor der Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt vaskuläre Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen Direktor am Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
21.05.1991	Promotion Georg-August Universität Göttingen
20.01.1999	Habilitation im Fach Neurologie und Klinische Neurophysiologie Medizinische Fakultät der Georg-August Universität Göttingen
Seit 04/2000	Lehrbefugnis am Fachbereich Medizin der Goethe-Universität Frankfurt am Main
12.06.1996	Facharztanerkennung Neurologie (Ärztchamber Niedersachsen)
15.05.2012	Zusatzbezeichnung Intensivmedizin (Landesärztekammer Hessen)
12/2004–04/2012	Leitender Oberarzt, Personaloberarzt und Stellvertreter des Direktors der Klinik für Neurologie, Goethe-Universität Frankfurt
04/2000–11/2004	Oberarzt. Klinik für Neurologie, Goethe-Universität Frankfurt
09/1999–03/2000	Wissenschaftlicher Assistent. Klinik für Neurologie, Goethe- Universität Frankfurt am Main (Direktor: Professor H. Steinmetz). Ausbildungsschwerpunkt: Neurologische Intensivmedizin.

Weiterbildung:

05/1995–04/1996	Assistenzarzt, Psychiatrische Klinik, Georg-August Universität Göttingen (Leiter: Professor Dr. med. E. Rütger). Ausbildungsschwerpunkt: Geschlossen-stationäre Akutpsychiatrie.
10/1993–04/1995	Assistenzarzt, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Zentrum Neurologie, Georg-August Universität Göttingen (Leiter: Professor Dr. med. W. Paulus). Ausbildungsschwerpunkte: Stationäre Akut- Neurologie, Parkinson-Ambulanz, Neurophysiologische Methoden (EMG, EEG, EP)
05/1996–11/1996	

- 01/1992–07/1993 AiP und im Anschluss wissenschaftlicher Mitarbeiter, Neurologisches Therapiezentrum (NTC), Institut an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Leiter: Professor Dr. med. V. Hömberg).
Ausbildungsschwerpunkte: Rehabilitation neurologischer Patienten.
Neurophysiologische Methoden: EEG, EP, transkranielle Magnetstimulation
- 07/1991–12/1991 Wissenschaftlicher Mitarbeiter (AiP), Abteilung Neurobiologie, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen (Direktor: Professor Dr. med. O.D. Creutzfeldt), Ausbildungsschwerpunkte: Neurophysiologie und Pathophysiologie des auditorischen Systems, Einzelzelleableitungen im auditorischen Thalamus der Katze

Auslandsaufenthalte:

- 12/1996–08/1999 DFG-Forschungsstipendiat. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Professors L. Cohen und M. Hallett), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA.
Forschungsschwerpunkt: Plastizität im Motorkortex.
Methoden: TMS, MRT, MR-Spektroskopie, fMRT
- 07/1993–09/1993 Gastwissenschaftler, Human Movement & Balance Unit, The Institute of Neurology, Queen Square, London (Leiter: Professor J.C Rothwell). Ausbildungsschwerpunkt: Transkranielle Magnetstimulation

Zusätzliche Qualifikationen:

- 26.04.2104 Fachgebundene genetische Beratung, (Bezirksärztekammer Südwürttemberg)
- 24.08.2005 Fachkunde im Strahlenschutz, (Landesärztekammer Hessen)
- 05.03.2005 Zertifikat einjähriger Fernlehrgang „Betriebswirtschaft im Krankenhaus“, (Klinikum Nürnberg)
- Seit 2003 Teilnahme an mehreren Seminaren für Führungskräfte/ Personal Coaching
- 04.03.2004 Ausbildungsberechtigung für Evozierte Potenziale (DGKN, Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung)
- 07.08.2001 EP-Zertifikat, (DGKN)
- 11.07.200 Ausbildungsberechtigung für Elektromyographie, (DGKN)
- 20.06.2000 Ausbildungsberechtigung für Klinische Elektroenzephalographie, (DGKN)

29.10.1996	EEG-Zertifikat, (DGKN)
19.05.1995	EMG-Zertifikat, (DGKN)

Klinische Studien:

- Leiter der Prüfungsgruppe in mehr als 20 Klinischen Studien mit Indikationen Multiple Sklerose und Schlaganfall.

Publikationen:

- 264 Originalpublikationen in referierten Zeitschriften, 35 Übersichtsartikel, 15 Editorials, 6 Monographien (Herausgeber oder Mitherausgeber), 38 Buchbeiträge
- Kumulativer IF: 1.717, 22.398 Zitationen, h-Index 77 (SCI)

Drittmittel:

- Begutachtete Drittmittel: 18.271.465 €
- Drittmittel der Industrie: 2.132.581 €

Lehre:

- Durchgehende Lehrtätigkeit seit 1993. Hauptvorlesung Neurologie, Vorlesungen im Masterstudiengang „Interdisciplinary Neuroscience Frankfurt“, Doktorandenseminar

Mitglied in Fachgesellschaften / Zentren:

- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)
- Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG)
- Deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft (NWG)
- Center for Integrative Neuroscience Tübingen (CIN)
- Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie
- Society for Neuroscience (USA)
- Movement Disorders Society (MDS)
- European Stroke Organization (ESO)
- World Stroke Organization (WSO)

Curriculum Vitae

Professor Dr. med. Andrea Kühn

Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation am
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité –
Universitätsmedizin Berlin



Prof. Dr. med. Andrea A. Kühn ist Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation der Abteilung Neurologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Sie ist Sprecherin des Sonderforschungsbereichs Transregio „Retune“ (gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft) und im Board of Directors des Excellenzclusters NeuroCure an der Charité. Sie schloss ihr Medizinstudium an der Humboldt-Universität zu Berlin 1998 ab und war von 2002 bis 2007 Research Fellow am University College, London. Von 2010 bis 2017 leitete sie die klinische Forschungsgruppe „Tiefe Hirnstimulation“ an der Charité. Zu ihren Schwerpunkten in Klinik und Forschung gehören Bewegungsstörungen, wie Parkinson und Dystonie. Hier erforscht sie insbesondere die Rolle neuronaler Oszillationen in der Pathophysiologie von Basalganglienerkrankungen und den Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation, um so die Therapie von Patienten mit Bewegungsstörungen zu verbessern. Sie ist Autorin und Co-Autorin von mehr als 180 Veröffentlichungen im Rahmen der Bewegungsstörungen und Klinischer Neurophysiologie.

Sie hat den renommierten Dingebauer-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für ihre Forschung über Parkinson erhalten sowie den Richard-Jung-Preis für Klinische Neurophysiologie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie.

Curriculum Vitae

Professor Dr. med. Frank Padberg
Leiter der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-
Universität München



Aktuelle Position:

- Seit 1/2015 Geschäftsführender Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Seit 4/2009 Leitung der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Klinik für
Psychiatrie und Psychotherapie, LMU Klinikum München,
mit den Arbeitsgruppen Psychotherapieforschung und nicht-invasive Hirnstimulation

Aktuelle Forschungsschwerpunkte:

- nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren (transkranielle Magnetstimulation – rTMS, transkranielle Gleichstromstimulation – tDCS): Untersuchungen zu Wirkmechanismen und klinisch-therapeutischen Anwendungen bei affektiven Erkrankungen
- Trauma, Beziehungsgestaltung und interpersonelles Erleben bei komplexen affektiven Erkrankungen und der Borderline-Persönlichkeitsstörung: neurobiologische Grundlagen (unter anderem Oxytocin) und experimentelle Psychopathologie
- Psychotherapieverfahren: unter anderem Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) und dialektisch-behaviorale Therapie (DBT)

Wissenschaftliche Aktivitäten (Auswahl):

- Seit 2/2015 Koordinator des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbundes *German Center for Brain Stimulation* (www.gcbs.network)
- Seit 4/2019 Stellvertretender Leiter des DGPPN-Referates *Experimentelle Stimulationsverfahren in der Psychiatrie*

Veröffentlichungen:

über 200 Original- und Übersichtsarbeiten, unter anderem in: *Psychotherapy and Psychosomatics*, *Journal of Neuroscience*, *JAMA Psychiatry*, *Biological Psychiatry*, *American Journal of Psychiatry*, *Neuropsychopharmacology*, *Neuroimage*, *Brain Stimulation*, *European Journal of Immunology*, *Journal of Neuroimmunology*, *Journal of Clinical Investigation*, *Journal of Psychiatric Research*, *Experimental Neurology*, *CNS Drugs* und *Clinical Neurophysiology*

Google Scholar (20.02.2020): h-Index: 53, total citations: 11 547