

Titel: Entwicklung einer closed-loop, phasenadaptiven nicht-invasiven Hirnstimulation zur Reduktion des Parkinsontremors

Zusammenfassung

Die Parkinsonerkrankung (PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Tremor ist eines der charakteristischen motorischen Symptome, das bei über 70% der Patienten auftritt. Dieses Symptom resultiert aus einer Störung in zwei motorischen Netzwerken, zum einen zwischen den Basalganglien, Thalamus und primär motorischer Hirnrinde (M1) sowie zum anderen zwischen Kleinhirn (Cerebellum), Thalamus und M1. Die Symptome des PD-Tremors werden durch eine verstärkte Synchronisation in diesen beiden neuronalen Netzwerken hervorgerufen.

Die tiefe Hirnstimulation (THS) kann zur Behandlung des PD-Tremors eingesetzt werden, wenn Medikamente nicht ausreichend wirksam sind. Aufgrund des invasiven Charakters der THS und ihrer potenziellen Nebenwirkungen besteht jedoch ein wachsender Bedarf an Behandlungsalternativen, beispielsweise mittels nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren (NIHS). Die transkranielle elektrische Wechselstromstimulation (tACS) ist ein Verfahren, das Potential aufweist für die Behandlung des PD-Tremors, z.B. führte tACS über M1 bei PD-Patienten erfolgreich zu einer Reduktion der Tremoramplitude.¹ In dem beantragten Projekt verfolgen wir das Ziel, nicht-invasive Hirnstimulationsparadigmen zu entwickeln und bei PD-Patienten zu untersuchen, die zu einer Normalisierung der pathologischer Aktivität in beteiligten Hirnnetzwerken führen und zur Reduktion des PD-Tremors. Wir haben vorab kraniale Magnetresonanztomographie (MRT)-Daten von klinisch gut charakterisierten PD-Patienten gesammelt. In dem beantragten Projekt werden zunächst anhand von strukturellen und funktionellen MRT-Daten der PD-Patienten ganzhirn-computergestützte Modelle erstellt, die eine feine Parzellierung von kortikalen, subkortikalen und cerebellären Regionen ermöglichen, wobei jeder Netzwerkknoten mit dynamischen Oszillatoren ausgestattet wird. An diesen Modellen wird eine systematische *in silico*-Stimulation über den Zielregionen M1 und Cerebellum durchgeführt, um die Amplitude, Frequenz und Phasenausrichtung der tACS zu optimieren. Diese *in-silico* Stimulation basiert auf Veränderungen der funktionellen Konnektivität und pathologischer Oszillationen mit dem Ziel, durch eine optimale Anpassung der tACS-Parameter Veränderungen zum physiologischen Zustand und Gleichgewicht hin zu erzeugen. Basierend auf diesen gewonnenen Erkenntnissen der optimierten Stimulationsparametern der *in-silico* Stimulation werden anschließend klinisch-experimentelle Untersuchung von 15 PD-Patienten mit Tremor erfolgen. In diesen klinisch-experimentellen Testungen werden die vorab identifizierten optimierten Parameter mittels closed-loop, phasenadaptiver tACS appliziert, d.h. es erfolgt eine individuell an die Tremorphase angepasste tACS-Applikation, um den Effekt auf die Tremorreduktion zu untersuchen. Perspektivisch kann das beantragte Projekt zur Entwicklung neuer innovativer NIHS-Verfahren zur Behandlung des PD-Tremors beitragen.

Stand der Forschung

Die Parkinson-Krankheit (PD) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 2-3 % der über 65-Jährigen.² Zu den charakteristischen Symptomen der PD gehören verlangsamte Bewegungen, Muskelsteifigkeit, Tremor und Gleichgewichtsstörungen. Der Tremor stellt ein komplexes motorisches Symptom dar^{3,4}, da dieser eine erhebliche klinische Variabilität aufweist, und die zugrunde liegenden Mechanismen im Gehirn noch nicht vollständig verstanden sind. Das ‚Dimmer-Switch‘-Modell von Helmich et al.⁵ erklärt den Tremormechanismus der PD von der Entstehung bis zur Ausbreitung über verschiedene Gehirnstrukturen, die miteinander vernetzt sind. Es beschreibt das Basalganglien-thalamo-kortikale Netzwerk (BTC) als den ursprünglichen Entstehungsort des Tremors, das als ‚Switch‘ bezeichnet wird. Im Bereich des BTC-Netzwerkes führt der Verlust von dopaminergen Neuronen der Substantia nigra zu einer pathologischen Aktivität und Störung der Netzwerkkonnektivität. Der Tremor breitet sich anschließend vom BTC- auf das cerebello-thalamo-kortikale Netzwerk (CTC) oder den ‚Dimmer‘ aus, wo er in der Amplitude moduliert wird und durch erhöhte Netzwerksynchronisation die Tremoramplitude verstärkt wird.⁵⁻⁷

Gegenwärtige pharmakologische Behandlungen zielen in erster Linie darauf ab, den striatalen Dopaminmangel zu beheben, doch bei einigen Patienten spricht der Tremor nicht auf dopaminerge Therapien an.² Die THS der Basalganglien ist ein operatives, stereotaktisches Verfahren, das eine effektive Verbesserung des Tremors erzeugt.^{8,9} Während traditionelle Ansichten davon ausgingen, dass die THS eine lokalisierte Wirkung im BTC-Netzwerk ausübt,¹⁰ zeigen jüngste Arbeiten, die auf computergestützten Konnektomen basieren, dass THS eine breitere Auswirkung auf die Wiederherstellung und Normalisierung dysfunktionaler Hirnnetzwerke der PD erzeugt.^{11,12} Diese Veränderungen in den Hirnnetzwerken durch THS hin zu einem physiologischeren Zustand zeigten sich in veränderten Mustern der funktionellen Konnektivität sowie in Veränderungen der Hirnbalance, gemessen anhand des Bifurkationsparameters, der den Übergang von pathologischen, chaotischen zu stabileren Oszillationen anzeigt.^{13,14} Diese Arbeiten demonstrieren die Möglichkeiten der Anwendung von computergestützten Modellen von kraniellen MRT-Daten, um motorische Hirnnetzwerke zu erforschen und Behandlungsstrategien durch risikofreie *in silico*-Stimulationen zu entwickeln, um den pathologischen zum physiologischen Zustand zu transformieren.^{15–18}

Aufgrund des invasiven Charakters der THS und den damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen sind in den letzten Jahren zunehmend NIHS-Verfahren in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt, um pathologische Netzwerkaktivität zu modulieren.¹⁹ Jüngste Fortschritte der NIHS bieten vielversprechende Alternativen, insbesondere die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS), bei der ein schwacher sinusförmiger elektrischer Strom durch das Anbringen von zwei oder mehr Elektroden auf der Kopfhaut an bestimmte Hirnregionen abgegeben wird.^{20,21} Vorarbeiten haben gezeigt, dass lokale phasenadaptive tACS, die über M1 bei PD appliziert wird, den Tremor reduzieren kann¹, während die gezielte Stimulation des Cerebellums bei PD und essenziellem Tremor mit closed-loop tACS das intrinsische Oszillationsverhalten verändert.^{22,23} Diese Effekte waren jedoch vorübergehend, und die optimalen Stimulationsparameter, die eine effektive Tremorunterdrückung gewährleisten, wurden noch nicht identifiziert. Darüber hinaus gibt es bisher keine Berichte über eine Reduktion des PD-Tremors durch cerebelläre tACS, obwohl das Cerebellum einen entscheidenden oszillatorischen Knoten im Tremornetzwerk darstellt.

Vorarbeiten

Um eine closed-loop, phasenadaptiver NIHS zur Reduzierung des PD-Tremors zu entwickeln, wurden bereits mehrere eigene wegweisende Vorarbeiten durchgeführt. Zunächst wurden in einer volumetrischen MRT-Studie strukturelle Veränderungen in einer Teilregion des Cerebellums in Zusammenhang mit dem PD-Tremor identifiziert,²⁴ was das Cerebellum als wichtigen Zielort der NIHS bestätigte. Anschließend wurde eine Vorarbeit zur Optimierung der Elektrodenplatzierung für eine effektive und nebenwirkungsarme cerebelläre tACS durchgeführt.²⁵ Im Rahmen dessen wurde eine computergestützte Simulation der Elektrodenlage und eine klinische experimentelle Untersuchung gesunder ProbandInnen kombiniert. Darüber hinaus wurde in intensiver Zusammenarbeit mit dem Industriepartner neuroConn GmbH im Rahmen des Marie Skłodowska Curie H2020 Programmes (European School of Network Neuroscience (euSNN)) ein spezialisiertes Gerät für eine closed-loop, phasenadaptive tACS entworfen und entwickelt.²⁶ Das innovative Gerät wurde für diesen Projekt angepasst, um den PD-Tremor individuell und präzise zu erfassen und eine fein abgestimmte phasenadaptive tACS zu ermöglichen. Pilotversuche mit simuliertem Tremor bei gesunden ProbandInnen zeigten vielversprechende Ergebnisse, mit einer Erfolgsquote von über 80% bei der Ausrichtung des tACS-Signals auf das individuelle Tremorsignal bei verschiedenen vorgegebenen Phasenverschiebungen, mit einer signifikanten Phasenkonformität (durchschnittlicher Phasenverriegelungswert [PLV] von 96,96% bei 0° Phasenversatz; durchschnittlicher PLV von 80,08% bei 120° Phasenversatz). Anschließend wurde ein umfassender Datensatz bestehend aus standardisierten, klinischen Daten und kraniellen MRT-Daten (anatomischen T1-w, strukturellen diffusionsgewichteten (DWI) und Resting-state-fMRT-Daten) von 29 PD-Patienten und 19 alters- und geschlechtsangepassten gesunden Kontrollenpersonen gesammelt, um eine Ganzhirnanalyse der Netzwerkkonnektivität im BTC und CTC-Netzwerk im Gruppenvergleich durchzuführen. Diese Analyse offenbarte ein gestörtes Gleichgewicht im BTC und CTC-Netzwerk bei PD im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wie in Abbildung 1 dargestellt.²⁷

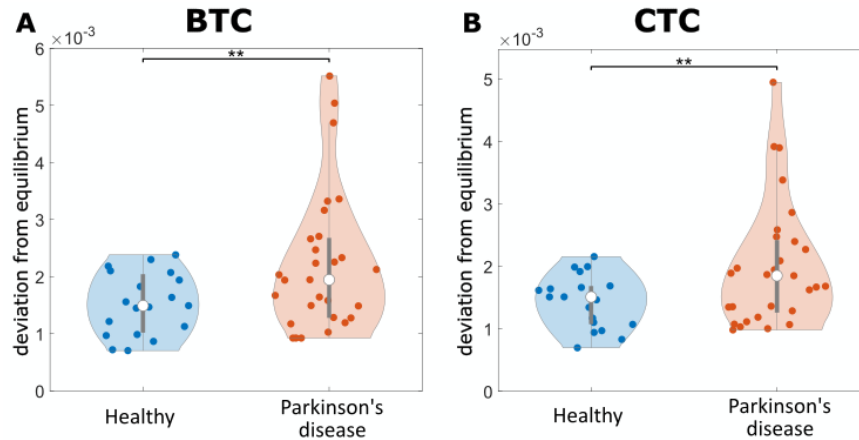


Abbildung 1. Signifikante Gleichgewichtstörung bei PD im Vergleich zu gesunden Kontrollen in den A) Basalganglien-thalamo-kortikale (BTC) und B) cerebello-thalamo-kortikale (CTC) Netzwerken.²⁷

Literaturverzeichnis

1. Brittain, J. S., Probert-Smith, P., Aziz, T. Z. & Brown, P. Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr. Biol.* 23, 436–440 (2013).
2. Poewe, W. *et al.* Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 1–21 (2017).
3. Postuma, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 30, 1591–1601 (2015).
4. Berg, D. *et al.* Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 33, 1643–1646 (2018).
5. Helmich, R. C. The cerebral basis of Parkinsonian tremor: A network perspective. *Mov. Disord.* 33, 219–231 (2018).
6. Dirix, M. F. & Bologna, M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J. Neurol. Sci.* 435, 120196 (2022).
7. Duval, C., Daneault, J. F., Hutchison, W. D. & Sadikot, A. F. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 85, 49–59 (2016).
8. Bronstein, J. M. *et al.* Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch. Neurol.* 68, 165–165 (2011).
9. Little, S. *et al.* Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 74, 449–457 (2013).
10. Hartevelt, T. J. van *et al.* Neural Plasticity in Human Brain Connectivity: The Effects of Long Term Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 9, e86496 (2014).
11. Horn, A. *et al.* Deep Brain Stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's Disease. 537712 Preprint at <https://doi.org/10.1101/537712> (2019).
12. Kringsbach, M. L., Green, A. L. & Aziz, T. Z. Balancing the Brain: Resting State Networks and Deep Brain Stimulation. *Front. Integr. Neurosci.* 5, (2011).
13. FUCHS, A., KELSO, J. A. S. & HAKEN, H. PHASE TRANSITIONS IN THE HUMAN BRAIN: SPATIAL MODE DYNAMICS. *Int. J. Bifurc. Chaos* (2011) doi:10.1142/S0218127492000537.
14. Saenger, V. M. *et al.* Uncovering the underlying mechanisms and whole-brain dynamics of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 7, 1–14 (2017).
15. Deco, G. & Jirsa, V. K. Ongoing Cortical Activity at Rest: Criticality, Multistability, and Ghost Attractors. *J. Neurosci.* 32, 3366–3375 (2012).
16. Deco, G. & Kringsbach, M. L. Great expectations: Using whole-brain computational connectomics for understanding neuropsychiatric disorders. *Neuron* 84, 892–905 (2014).
17. Honey, C. J., Kötter, R., Breakspear, M. & Sporns, O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 10240–10245 (2007).
18. Sporns, O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat. Neurosci.* 17, 652–660 (2014).
19. Limousin, P. & Foltynie, T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* 15, 234–242 (2019).
20. Tavakoli, A. V. & Yun, K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Front. Cell. Neurosci.* 11, 214 (2017).
21. Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T. & Strüber, D. Transcranial alternating current stimulation: A review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience* Preprint at <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279> (2013).
22. Brittain, J. S. *et al.* Distinguishing the central drive to tremor in Parkinson's disease and essential tremor. *J. Neurosci.* 35, 795–806 (2015).
23. Schreglmann, S. R. *et al.* Non-invasive suppression of essential tremor via phase-locked disruption of its temporal coherence. *Nat. Commun.* 12, 1–15 (2021).
24. Sadeghi, F., Zittel, S., *et al.* Smaller Cerebellar Lobule VIII is Associated with Tremor Severity in Parkinson's Disease. *Cerebellum* 2023 1–8 (2023) doi:10.1007/S12311-023-01532-6.
25. Sadeghihassanabadi, F., Misselhorn, J., Gerloff, C. & Zittel, S. Optimizing the montage for cerebellar transcranial alternating current stimulation (tACS): a combined computational and experimental study. *J. Neural Eng.* 19, 026060 (2022).
26. neuroConn Technologies. LOOP-IT. LOOP-IT by neuroConn Technologies all-in-one solution that sets new standards in neuroscience lab equipment <https://www.neurocargroup.com/de/technologie/loop-it> (2022).
27. Sadeghi, F., ..., Zittel, S.*, Deco G.* The Arrow of Time in Parkinson's Disease. *Rev.* (2024).

Projektziele mit Forschungshypothese

Das Ziel des vorgeschlagenen Projekts ist es, in einem ersten Schritt eine *in-silico* Stimulation an MRT-basierten computergestützten Ganzhirnmodellen von PD-Patienten vorzunehmen, um eine Simulation einer nicht-invasiven, phasenadaptiven, closed-loop tACS vorzunehmen und die optimalen Stimulationsparameter und den Stimulationsort (M1 oder Cerebellum) zu identifizieren. Anschließend ist im nächsten Schritt die Applikation des identifizierten Stimulationsparadigmas bei 15 PD-Patienten mit Tremor geplant, um den Einfluss auf die Tremorreduktion zu untersuchen. Um eine effektive Stimulation der zwei ausgewählten Ziele zu erreichen, werden zuerst systematische *in-silico* Stimulationen durchgeführt und die Verbesserung der funktionellen Konnektivität sowie des Bifurkationsparameters in den computergestützten Ganzhirnmodellen untersucht. Die phasenadaptive, closed-loop tACS-Applikation erfolgt anschließend mit dem eigens dafür entwickelten Gerät der Firma neuroConn. Es besteht die Hypothese, dass durch eine optimierte closed-loop phasenadaptive tACS das kollektive oszillatorische Verhalten in den Tremornetzwerken BTC und CTC so verändert wird, dass ähnliche Ergebnisse wie bei der THS im Model erzielt werden und die pathologische Hirnnetzwerkaktivität in Richtung eines physiologischeren Zustands verändert wird, was sich klinisch bei den PD-Patienten mit einer Reduktion der Tremoramplitude zeigt. Das vorgeschlagene Projekt bietet die Möglichkeit mit einem innovativen Behandlungsansatz eine neue nicht-invasive, individualisierte Therapieoption zur Behandlung des PD-Tremors zu entwickeln.

Arbeitsprogramm mit Meilensteinen

Das Arbeitsprogramm ist nachstehend aufgeführt (schematische Darstellung in Abbildung 2).

***In-silico* Teil der Studie:**

- **Schritt 1:** Erstellung individualisierter ganzhirn-computergestützte Modelle sowohl für PD-Patienten als auch für die gesunden Kontrollpersonen anhand der bereits vorliegenden MRT-Daten.
- **Schritt 2:** Durchführung systematischer *in-silico* Stimulationen über M1 und dem Cerebellum mit variierenden Stimulationsparametern.
- **Schritt 3:** Analyse der Auswirkungen der *in-silico* Stimulation auf die funktionelle Konnektivität, um die optimale Stimulationsamplitude und den Stimulationsort der tACS zu bestimmen.

Klinisch experimenteller Teil der Studie:

- **Schritt 4:** Rekrutierung von 15 PD-Patienten mit Handtremor und standardisierte klinische Untersuchung der Schwere motorischer Symptome unter Verwendung des Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS).³
- **Schritt 5:** Sitzung 1: Aufzeichnung des Handtremors mittels Accelerometer, um die individuelle Tremorfrequenz zu identifizieren. Bei der closed-loop tACS erfolgt eine Stimulation mit der individuellen Tremorfrequenz und es erfolgt eine tACS-Phasen Anpassung in Echtzeit. Anwendung der Stimulationsamplitude und des Stimulationsortes, die in der *in-silico* Stimulation am effektivsten waren in der Tremorreduktion. Bestimmung der optimalen individuellen Phasenverschiebung zwischen Tremor und tACS, die den Tremor bei jedem Teilnehmer am stärksten reduziert, durch mehrere kurze phasenadaptive tACS-Stimulationen in verschiedenen Phasenbereichen und Vergleich der Amplitudenänderung bei jedem Versuch.
- **Schritt 6:** Sitzung 2: Durchführung der phasenadaptiven closed-loop tACS unter Verwendung der in Sitzung 1 identifizierten optimalen Phasenverschiebung und den Parameter (Amplitude,

Stimulationsort) aus den Modellen. Der Handtremor wird kontinuierlich mit einem Accelerometer aufgezeichnet und die MDS-UPDRS-Scores vor und nach tACS werden verglichen.

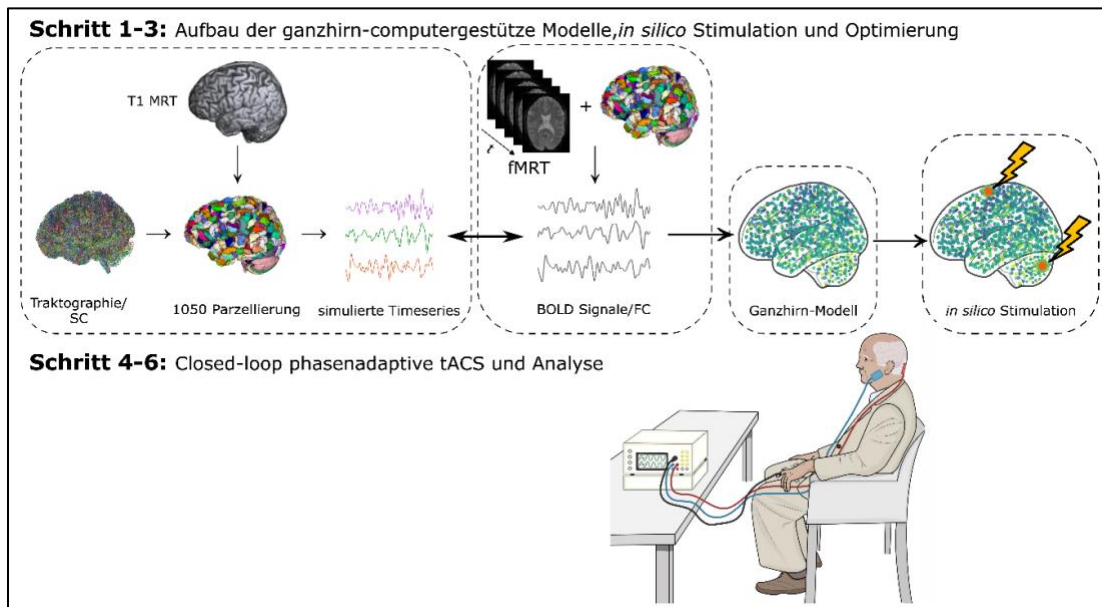


Abbildung 2. Überblick über das Arbeitsprogramm für das beantragte Projekt. Die oberen Schritte 1-3 beinhalten den Aufbau von ganzhirn-computergestützte Modelle, *in-silico* Simulationen, die Analyse der Stimulationwirkung auf das Gleichgewicht, und die Optimierung der Stimulationsparameter. Die unteren Schritte 4-6 umfassen die Rekrutierung der Patienten, die Untersuchung des Schweregrades, closed-loop tACS und die Bewertung der Ergebnisse zur Reduzierung des Tremors. **BOLD:** Brain Oxygen Level Dependent; **FC:** funktionelle Konnektivität; **SC:** strukturelle Konnektivität.

	-				

Voraussichtliche Dauer

Neun Monate.