

Kongressbericht

2nd European Conference on Brain Stimulation in Psychiatry

Nicht invasive Hirnstimulationsverfahren (non-invasive brain stimulation, NIBS) wie transkranielle Magnetstimulation (TMS) und transkranielle elektrische Stimulation (tES) verfügen über eine erhebliche Bandbreite an Methoden und Einsatzgebieten in der neurophysiologischen und klinischen Forschung in Neurowissenschaften und könnten bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen große Bedeutung erlangen. Dieses steigende Interesse in Forschung und klinischer Versorgung wurde bei der 2. European Conference on Brain Stimulation in Psychiatry (ECBSP) deutlich, die vom 12.–14. Oktober 2017 in München als Nachfolgekongress des ECBSP-Gründungstreffens in Gent 2015 stattfand. Gastgeber der 2. ECBSP war die Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie (DGHP e. V.; www.dghp-online.de). Ziel war es, Forschern und Klinikern aus Europa einen wissenschaftlichen Austausch zum Thema der Individualisierung der Neuromodulation (individualizing neuromodulation) zu ermöglichen.

Individualisierung in der Psychiatrie

Die Forschung an NIBS hat mittlerweile zu einer Reihe ausgereifter Methoden geführt, und ihre laufende Verbesserung, klinische Anwendung, ihre Optimierung und Weiterentwicklung sind die treibenden Kräfte

der europäischen Hirnstimulationsforschung. Das noch recht junge wissenschaftliche Gebiet der Neuromodulation konnte zeigen, dass es erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede in NIBS-induzierten neurophysiologischen Effekten gibt und stellt damit die jahrzehntelange, auf gepoolten Daten aufgebaute neurologische und psychiatrische Forschung in Frage (1). Der Münchner Kongress griff die Frage nach Individualisierung in der klinischen, neurophysiologischen, bildgebenden und translationalen Psychiatrie auf. In der Behandlung psychischer Erkrankungen wird allgemein zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden, eine Unterteilung, die generell auf die optimale Wirksamkeit bei den Respondern abzielt, jedoch die Non-Responder vernachlässigt. Diese Unterteilung in Responder-/Non-Responder-Gruppen ist aber vermutlich zu grob und willkürlich, sodass eine Einordnung des Patienten in ein Kontinuum zwischen Wirksamkeit und Nichtwirksamkeit geeigneter wäre, um die individuelle Variabilität der Patienten abzubilden. Die Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit einer Intervention kann den Unterschieden in der Pathophysiologie und Phänomenologie psychiatrischer Erkrankungen zugeordnet werden, aber ebenso den konstitutionellen Unterschieden zwischen den Individuen, z. B. Geschlecht, Alter, Gen-Umwelt-Interaktionen. Dimensionale For-

schungsansätze wie die Research Domain Criteria (RDoC) des US-amerikanischen National Institute of Mental Health (NIMH) tragen dieser Erkenntnis Rechnung. Um diese Gründe und Mechanismen genauer zu verstehen, muss die unterschiedliche Wirksamkeit in klinischen Studien bezüglich individueller Einflussgrößen und Art und Bedeutung von prädiktiven Variablen untersucht werden. Dies erfordert ein genaueres Verständnis verschiedener Faktoren, die die Effekte von NIBS beeinflussen und zur beobachteten Variabilität beitragen. Diese Herausforderung ist jedoch forschungsintensiv, da eine Vielzahl von Faktoren seitens des Patienten oder seitens der Stimulationsparameter Einfluss auf die Ergebnisse haben. A. Brunoni (Sao Paulo und München) konnte in einer Studie (2) zeigen, dass weniger klinische und vegetative/serologische Marker (Herzratenvariabilität, Neurotrophine, Zytokine) prädiktiv für unterschiedliches Therapieansprechen war, sondern vielmehr Ergebnisse aus der Bildgebung und Motorkortex-Exzitabilität. Solche Studien können grundlegende Prädiktorenmodelle schaffen, die in weiteren Studien bestätigt und verfeinert werden müssen. Daneben wird der Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten, Genesung, Rückfall oder Chronizität, und ihre Auslöser, zunehmende Bedeutung erlangen, beispielsweise bei der individualisierten Therapie von Positiv- und Negativsymptomen der Schizophrenie, wie S. Winkelbeiner (Bern) am Beispiel der Entwicklung formaler Denkstörungen über den Zeitverlauf darstellte.

Verbindung zwischen NIBS und fMRT

Die eingangs erwähnten divergierenden intra- und interindividuellen Resultate bei NIBS-induzierten neurophysiologischen Veränderungen sollen jedoch nicht auf eine Fragilität oder mangelnde Reliabilität von Methodik und Messverfahren hinweisen, sondern vielmehr einen Anstoß zur weiteren Erforschung von Individualität bringen. Hierbei haben NIBS gegenüber neuropsychologischen Tests oder Medikamenten den Vorteil, dass sie standardisierte neurophysiologische Stimuli liefern, die in neurophysiologischen oder bildgebenden



Posterausstellung im Foyer der Klinik

Fotos: ©DGHP e. V.

Untersuchungen dargestellt werden können. M. Fox (Boston) und H. Liu (Boston) stellten die Verbindung zwischen NIBS und funktioneller Kernspintomografie (fMRT) in ihrer Kongresseröffnungsrede „individualizing brain stimulation: two perspectives from Boston“ dar. M. Fox zeigte die Identifizierung von neuronalen Netzwerken mittels fMRT und Symptomdomänen (z. B. bei depressiven Störungen) und zeigte Ergebnisse netzwerkorientierter multifokaler transkranieller Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation, tDCS) (3). H. Liu referierte über homologe funktionelle Regionen und Signalstabilität zwischen Individuen mittels einer neuen fMRT-basierten Gehirnparzellierung, um die funktionelle Gehirnorganisation auf ein individuelles Niveau zu übertragen (4). Zudem präsentierte er neue Ergebnisse der tiefen Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) anhand der Auswirkung des Ein- und Ausschaltens des Stimulators auf die Ruhenetzwerkkonnektivität mit hoher Test-Retest-Reliabilität auf individueller Basis. Die Entwicklung dieser Ansätze wird unterstützt durch den raschen Fortschritt auf dem Gebiet der funktionellen Bildgebung und unterstreicht die Bedeutung individueller struktureller und funktioneller Konnektivitätsmuster im Gehirn (5). Ein anderes Beispiel der Variabilität zeigt sich in Studien zu standardisierten neurophysiologischen Messungen, z. B. die Effekte der tDCS oder paired associative stimulation (PAS) auf die Motorkortex-Exzitabilität (W. Strube, München) (6). Die „typische“ Reaktion einer erhöhten Exzitabilität nach anodaler Stimulation und erniedrigter Exzitabilität nach kathodaler Stimulation zeigt sich in einem Großteil der Individuen, aber nicht bei allen. Diese zu vereinfachte Annahme von bidirektionalen Effekten der tDCS (aber auch anderer NIBS) unterstreicht die Bedeutung nach der Suche der modulierenden Faktoren der Variabilität. J. Wörsching (München) untersuchte die Test-Retest-Reliabilität von wiederholten tDCS Stimulationen auf das fMRT und konnte zeigen, dass echte tDCS zusätzliche Variabilität im resting state fMRT im Vergleich zu Placebostimulation induzieren konnte (7). Dieses Phänomen tritt dort auf, wo insgesamt signifikante Effekte gezeigt werden konnten und kann

Plenary Lecture, links im Bild Sarah H. Lisanby und Frank Padberg



wahrscheinlich einer individuellen Variabilität zugerechnet werden, die für die Haupteffekte zu dem jeweiligen Zeitpunkt verantwortlich ist.

Es sind verschiedene Ansätze möglich, um das Problem der Variabilität einzugrenzen. Ein Ansatz ist die Messung von Determinanten und Zuständen der Variabilität. Ein alternativer Ansatz ist die Standardisierung der Versuchsparameter in den Studienprotokollen, z. B. durch eine Kombination von NIBS mit gleichzeitigen kognitiven Aufgaben oder Trainingsprogrammen. Andere Forscher fokussieren auf sogenannte closed-loop NIBS-Ansätze. H. Siebner (Kopenhagen) und C. Zrenner (Tübingen) diskutierten solche Ansätze. C. Zrenner präsentierte einen EEG-basierten closed-loop Ansatz für TMS (8) und F. Müller-Dahlhaus (Mainz) zeigte Pilotergebnisse zur closed-loop intermitting Theta-Burst-Stimulation (iTBS) bei Depression. Verschiedene Ansätze könnten neuronale Regelkreisläufe modulieren, die mit einem bestimmten Verhalten assoziiert sind (T. Kammer, Ulm), oder Subtypen von psychischen Erkrankungen, die anhand neuer Zielregionen moduliert werden (J. Downar, Toronto und P. Kreuzer, Regensburg). Die Verwendung von computational models könnte ebenfalls zur Kontrolle der Variabilität beitragen, denn sie erklären die Reaktion auf NIBS anhand interindividueller anatomischer Unterschiede (A. Opitz, Minneapolis). Zusammengefasst erinnern diese Ergebnisse und Strategien daran, dass die Variabilität, obwohl ein natürliches Phänomen, die Haupt Herausforderung bei der Individualisierung der Neuromodulation ist

und die Frage der Reproduzierbarkeit von Befunden beeinträchtigen kann.

Keynote Lecture

Die breite Palette klinischer Anwendungen und die Europäischen Leitlinienempfehlungen für rTMS und tDCS stellte J.-P. Lefaucheur (Paris) in seiner Keynote Lecture dar (9). Eine Vielzahl klinischer Anwendungen wurde überdies in Vorträgen und Postern während des Kongresses präsentiert und umfasste affektive Erkrankungen, Psychosen, Zwangsstörungen, Tourette-Syndrom, Suchterkrankungen und andere. Wie oben erwähnt, unterliegen die klinischen Anwendungen der individuellen Response und Non-Response, sodass hier eine individualisierte Therapie in sämtlichen klinischen Anwendungen erforderlich ist. Jedoch sind die Kernfragen auf diesem Gebiet bis heute nicht beantwortet. Bezugnehmend auf ihr Editorial (10) zu der neuesten Studie von A. Brunoni beschrieb S.H. Lisanby (Bethesda) die zentralen Fragen der Forschung zur Hirnstimulation in ihrer Keynote Lecture mit Titel „translational research in brain stimulation“. Ausgehend von der Initiative „Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies“ (BRAIN) des National Institute of Health NIH beschrieb S.H. Lisanby eine Vision von Präzisionsmedizin auf dem Boden hochentwickelter Methoden in Neurowissenschaften und Psychiatrie. Sie hob ebenfalls die grundlegenden Fragen der Dosierung von NIBS, dem elektrischen Feld und seiner Dynamik hervor. Idealerweise sollte die Intervention reproduzierbar sein, ihr

Ziel erreichen und dort ihre spezifische Wirkung entsprechend ihrem Wirkmechanismus und ihrer Dosierung erzielen. Insbesondere die interdisziplinäre und translationale Forschung muss diese Kriterien erfüllen, um eine Basis für die Übertragung auf den Menschen zu schaffen, aber auch umgekehrt von den Erfahrungen am menschlichen Gehirn auf die Grundlagenforschung. Mehrere Redner zeigten Forschungsergebnisse an Tieren und betonten die Möglichkeit, dass Tiermodelle als Modelle für Variabilität und state dependence von tDCS-Effekten genutzt werden können. Die Übertragung von Ergebnissen am Tiermodell konnte für verschiedene Bereiche der NIBS gezeigt werden (A. Vlachos, Freiburg und K. Funke, Bochum), für kombinierte Ansätze aus tDCS und motorischem Training mit In-vivo-Monitoring von Dendritenwachstum und Mikroglia-Aktivierung (B. Fritsch, Freiburg und J. Reis, Freiburg), und für die Identifizierung von Stimulationszielen in Modellen mit Gehirnpathologie (C. Winter, Dresden). Der Kongress endete mit einem Workshop des German Center for Brain Stimulation (GCBS; www.gcbs.network), einem vom Bundesministerium für Wissenschaft und Bildung geförderten Forschungsverbund. Im Workshop wurden Ergebnisse koordinierter translationaler Forschung aus Zell-/Tiermodellen (K. Funke, Bochum und R. Hadar, Berlin), Neurophysiologie (M. Nitsche, Dortmund), kognitiver Neurowissenschaft (C. Plewnia, Tübingen), Bildgebung (D. Keeser, München) sowie Ergebnisse aus laufenden Studien (M. Bajbouj, Berlin und F. Padberg, München) präsentiert.

Resümee

Die zweite ECBSP hatte als Ziel, die Kommunikation und den wissenschaftlichen Austausch zwischen Forschern und Forschungsverbänden aus Europa zu stärken und translationale Grundlagenforschung mit klinischer Anwendung zu verknüpfen. Die Bedeutung dieses innovativen Fachgebiets in Psychiatrie und Neurowissenschaften zeigte sich vor allem am hohen Anteil junger Forscher aus europäischen Ländern, deren Posterbeiträge auf erstaunlich hohem wissenschaftlichen Niveau waren. Insgesamt wurden 48 Poster von wissenschaft-

lichen Programmkommittee angenommen. Drei davon wurden aufgrund ihrer herausragenden Qualität mit einem Posterpreis geehrt:

- C. Fonteneau (Lyon) erhielt den ersten Preis für ihre Arbeit „Neurophysiological impact of a fronto-temporal tDCS in healthy subjects: a multimodal PET-MR imaging approach“.
- J. Dedoncker (Gent) erhielt den zweiten Preis für ihre Arbeit „Prefrontal MRI-compatible tDCS reduces ventromedial cortical perfusion after being criticized“.
- J. Wörsching (München) erhielt den dritten Preis für ihre Arbeit „Effects of different prefrontal tDCS electrode montages on resting-state connectivity and cognitive control“.

Neben der wissenschaftlichen Weiterentwicklung war es den Organisatoren des Kongresses ein Anliegen, Aus- und Fortbildung auf dem Gebiet der klinischen Anwendung von NIBS anzubieten. Neben Vorträgen zum klinischen Einsatz wurde deshalb im Vorfeld des Kongresses ein rTMS Kurs unter der Leitung der DGHP e.V. (B. Langguth, Regensburg und J. Höppner, Schwerin) angeboten. Ein Hauptziel der zweiten ECBSP war die Weiterführung des 2015 in Gent initiierten Europäischen NIBS-Netzwerks, mit dem Ziel, eine europäische Kooperation aller nationalen Hirnstimulationsgesellschaften zu etablieren. Dieses Ziel wurde in der Abschlussveranstaltung des Kongresses nochmals von den Organisatoren des ersten Kongresses in Gent aufgegriffen (C. Baeken, Gent/Brüssel und E. Poulet, Lyon). Die zweite ECBSP in München war mit mehr als 200 Teilnehmern sehr gut besucht und wir freuen uns, die dritte ECBSP anzukündigen, die von 18. bis 20. Oktober 2018 in Lyon, Frankreich, stattfinden wird.

Priv.-Doz. Dr. Ulrich Palm, München

Literatur

1. Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jabbarzadeh S, Suppa A, Paulus W, Rothwell J. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 2318–2329.
2. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriero L, Moreno ML, Fernandes RA, Veronezi BP, Nogueira

- BS, Aparicio LVM, Razza LB, Chamorro R, Tort LC, Fraguas R, Lotufo PA, Gattaz WF, Fregni F, Benseñor IM; ELECT-TDCS Investigators. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 2017; 376: 2523–2533.
3. Fischer DB, Fried PJ, Ruffini G, Ripolles O, Salvador R, Banus J, Ketchabaw WT, Santarnecchi E, Pascual-Leone A, Fox MD. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex. *Neuroimage* 2017; 157: 34–44.
4. Wang D, Buckner RL, Fox MD, Holt DJ, Holmes AJ, Stoecklein S, Langs G, Pan R, Qian T, Li K, Baker JT, Stufflebeam SM, Wang K, Wang X, Hong B, Liu H. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci* 2015; 18: 1853–1860.
5. Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW, Newbold DJ, Greene DJ, Berg JJ, Ortega M, Hoyt-Drazen C, Gratton C, Sun H, Hampton JM, Coalson RS, Nguyen AL, McDermott KB, Shimony JS, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE, Nelson SM, Dosenbach NU. Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. *Neuron* 2017; 95: 791–807.
6. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F, Falkai P, Hasan A. Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiol Rep* 2016; 4: e12884.
7. Wörsching J, Padberg F, Helbich K, Hasan A, Koch L, Goerigk S, Stoecklein S, Ertl-Wagner B, Keeser D. Test-retest reliability of prefrontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) effects on functional MRI connectivity in healthy subjects. *Neuroimage* 2017; 155: 187–201.
8. Zrenner C, Belardinelli P, Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Closed-loop neuroscience and non-invasive brain stimulation: A tale of two loops. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 92.
9. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Sackellmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56–92.
10. Lisanby SH. Noninvasive brain stimulation for depression – the devil is in the dosing. *N Engl J Med* 2017; 376: 2593–2594.

Korrespondierender Autor: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Palm, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Nußbaumstr. 7, 80336 München, ulrich.palm@med.uni-muenchen.de

Impressum

Deutsche Gesellschaft für Hirnstimulation in der Psychiatrie e.V.

Prof. Dr. Berthold Langguth, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg info@dghp-online.de, www.dghp-online.de