

Brain Imaging Centre West (BICW)

Functional Imaging in Neurology and Psychiatry

From basic neuroscience to new diagnostics and novel treatment strategies

Förderkennzeichen: 01GO0509 (Kernprojekt)

Teilprojekte:

01GO0514 (Aachen)

01GO0515 (Bonn)

01GO0516 (Düsseldorf)

01GO0517 (Köln)

2. Förderperiode 10.2005-03.2009

Abschlussbericht

Abschlussberichte der einzelnen Teilprojekte und des Kernprojekts

Abschlussbericht

1. Vorhaben

Kernprojekt: Etablierung eines Forschungslabors für Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

2. Projekt Koordinator

Prof. Dr. med. Gereon Fink, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln und Direktor am Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich GmbH, D- 52425 Jülich, Tel.: 02461 / 61-2725, Fax: 02461 / 61-1518, e-mail: g.r.fink@fz-juelich.de

Projekt Partner:

Prof. Dr. Andreas Bauer (INM-2, Forschungszentrum Jülich), Prof. Dr. Tomàs Paus (Brain & Body Centre, University of Nottingham, England)

3. Kurzdarstellung

Aufgabenstellung

Ziel des zentralen Projektes war die Etablierung eines Forschungslabors für Transkranielle Magnetstimulation und anderer Verfahren der nicht-invasiven technischen Neuromodulation (z.B. die transkranielle direkte Gleichstromapplikation, TDCS). Des Weiteren sollte innerhalb des BICW die Kombination von transkranieller Magnetstimulation mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie mit der MRT-basierten stereotaktischen Neuronavigation etabliert werden.

Mit Hilfe dieser nicht-invasiven Techniken zur Neuromodulation sollten zum einen ‚proof-of-principle‘-Studien zur Etablierung neuer Therapieansätze für motorische und kognitive Defizite nach Schlaganfall als auch grundlegende Arbeiten zu den neuralen Mechanismen der (motorischen) Kognition durchgeführt werden.

Voraussetzungen unter denen das Projekt durchgeführt wurde

Im Gegensatz zu den umfangreichen Arbeiten zur Tiefen Hirnstimulation (siehe auch TP 8, Prof. Tass) waren die modernen Möglichkeiten der nicht-invasiven Neuromodulation (z.B. durch Transkranielle Magnetstimulation [TMS] oder transkranielle direkte Gleichstromapplikation [TDCS]) im BICW nicht vorhanden. Dies stand im deutlichen Gegensatz zu der zunehmenden Bedeutung dieser Techniken im Bereich der grundlagen- und klinisch-orientierten Neurowissenschaften. Darüber hinaus bot sich die Kombination der nicht-invasiven Neuromodulation mit der state-of-the-art Bildgebungsmethodik des BICW als innovative Entwicklung innerhalb des Verbundes an. Aber auch hier lagen zu Beginn der zweiten Förderperiode wenig Erfahrungen vor.

Planung und Ablauf des Projekts

In Absprache mit dem Kooperationspartner Prof. Paus wurde zunächst das entsprechende Equipment für die nicht-invasive Neuromodulation aufgestellt. In Hinblick auf die Kernexpertise des INM-3 wurde der Schwerpunkt der ersten Untersuchungen auf die Themen Kognition und Motorik gelegt. Hierbei wurden neben Studien zur (Patho-)Physiologie des höheren motorischen Systems proof-of-principle-Studien zur interhemisphärischen Rivalität nach Schlaganfall und deren

Auswirkung auf motorische bzw. kognitive Defizite konzipiert und erfolgreich durchgeführt. Insbesondere die Arbeiten zur nicht-invasiven Modulation der Interhemisphäreninteraktion bei Schlaganfallpatienten konnten hochrangig publiziert werden (Amelie et al., Ann Neurol, 2009; Sparing et al., Brain, 2009) und riefen ein großes Medienecho hervor. Während die kombinierten Studien mit Hilfe der TMS und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) rasch und mit deutlichem Erfolg umgesetzt werden konnten (Grefkes et al., Ann Neurol, 2008; Nowak et al., Arch Neurol, 2008), gestaltete sich die Kombination der Positronen-Emissions-Tomographie mit den Techniken der nicht-invasiven Neuromodulation (TMS und TDCS) unter anderem wegen der notwendigen technischen Modifikationen am PET schwierig. Aber die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen (z.B. PET-Rezeptor Studie zum Einfluss von repetitiver TMS (rTMS) auf die zerebrale A1AR-Belegung durch die endogene Freisetzung von Adenosin mit Hilfe des A1 Adenosinrezeptor-Liganden [18F]CPFPX) konnten schon auf (inter-)nationalen Kongressen präsentiert werden und die entsprechenden Publikationen befinden sich in Vorbereitung. Dahingegen konnten die parallel durchgeführten PET-Studien zu den Wirkungen der Tiefen Hirnstimulation (als invasive Technik der Neuromodulation) auf die autonome Steuerung und das „sensory gating“ bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung schon hochrangig publiziert werden (Herzog et al., Brain, 2006; Herzog et al., Brain, 2008).

Zum Abschluss der zweiten Förderperiode stehen nun als sich ergänzende Verfahren die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die repetitive TMS (rTMS) sowie die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) dem BICW zur Verfügung. Zudem konnte die Integration der Techniken der Neuromodulation mit den Bildgebungsmöglichkeiten innerhalb des BICW in der zweiten Förderperiode erfolgreich abgeschlossen werden.

Wissenschaftlich-technischer Stand an den angeknüpft wurde

Durch die enge Kooperation mit Prof. Paus und die Gewinnung von erfahrenen wissenschaftlichen Mitarbeitern aus dem Bereich der nicht-invasiven Neuromodulation konnte die extern verteilte Expertise beim Aufbau des Forschungslabor gut genutzt und integriert werden. Diesem strukturierten Vorgehen ist es zu verdanken, dass neben dem erfolgreichen Aufbau des Forschungslabors (inklusive technischer Modifikationen im Bereich der Bildgebungstechnik) innerhalb der zweiten Förderperiode des BICWs schon die ersten Studien mit sehr guten Publikationen abgeschlossen werden konnten.

Neben den persönlichen Kontakten zu auswärtigen TMS-Laboren wurden veröffentlichte Studien und technische Berichte genutzt (PubMed). Schutzrechte anderer wurden dahingegen nicht verwendet.

Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Neben der engen Zusammenarbeit mit den oben genannten Projektpartnern (Prof. Bauer, Prof. Paus; gerade in Hinblick auf die Kombination von TMS und PET), ergab sich eine enge Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln (PD Dr. Nowak), dem Max-Planck-Institut (MPI) für Neurologische Forschung in Köln (Dr. Grefkes) und der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Kiel (Dr. Herzog, Prof. Deuschl).

4. Eingehende Darstellung der Verwendung der Zuwendung und der erzielten Ergebnisse im Einzelnen mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

TMS-Studien zur (Patho-)physiologie der höheren Motorik

Durch komplexe Untersuchungen konnte die Wirkung der nicht-invasiven als auch der invasiven Neuromodulation auf motorische Steuerungsprozesse insbesondere im Bereich der Handmotorik nachgewiesen werden. Hierbei standen Experimente zur Kraftkontrolle und dem Greifen im Vordergrund (Dafotakis et al., Exp Neurol, 2008a; Dafotakis et al., J Neurol, 2008b; Dafotakis et al., J Neural Transmission, 2008c). In Kooperation mit der Neurologischen Klinik des Uniklinikums Köln wurden zudem Arbeiten mit der Methodik der peripheren Nervenstimulation bei Gesunden und Schlaganfallpatienten erfolgreich durchgeführt (Koesler et al., J Neurol, 2008; Koesler et al., J Neurol Neurosurg Psych, 2009).

TMS-Studien zur motorischen Kognition

Durch innovative TMS-Studiendesigns gelang im Bereich der motorischen Kognition die Modulation des motorischen Systems durch Aufmerksamkeitsprozesse oder Aufgabenanforderungen zu charakterisieren (Hesse et al., J Cog Neurosci, 2008; Tomasino et al., Neuropsychologia, 2008).

Kombination TMS und fMRT: interhemisphärische Interaktion

Mit Hilfe des Dynamic Causal Modelling (DCM), einer neuen, innovativen Methode die effektive Konnektivität im Gehirn zu untersuchen, gelang es in der ersten Förderperiode des BICWs, die grundlegenden neuronalen Mechanismen der Hemisphärenspezialisierung und -interaktion zu beschreiben [Stephan et al., Science, 2003; Stephan et al., J Neurosci, 2007].

Darauf aufbauend nutzten wir in der zweiten BICW-Förderperiode erfolgreich die Kombination von DCM und Transkranieller Magnetstimulation (TMS), um die durch einen Schlaganfall verursachten pathologischen Veränderungen der interhemisphärischen Interaktion zu bestimmen und so zu modulieren, dass sich die Handmotorik nach einem Schlaganfall signifikant verbesserte [Amelie et al., Ann Neurol, 2009; Grefkes et al., Ann Neurol, 2008; Nowak et al., Arch Neurol, 2008]. Nach grundlegenden Untersuchungen zu den Wirkungen der transkraniellen direkten Gleichstromapplikation (TDCS) auf kognitive Funktionen (Sparing et al., Hum Brain Map, 2008; Sparing & Mottaghy, Methods, 2008), gelang es mit Hilfe der TDCS die durch die pathologische interhemisphärische Interaktion nach Schlaganfall bedingten kognitiven Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit (Neglect) positiv zu modulieren (Sparing et al., Brain, 2009). Diese aktuellen Forschungsergebnisse eröffnen neue Perspektiven im Bereich der motorischen und kognitiven Schlaganfallrehabilitation.

Kombination TMS und fMRT: Neuronavigation

In Kooperation mit Prof. Paus, Nottingham, wurde eine kombinierte TMS / fMRT – Studie zur Evaluation der stereotaktisch neuronavigierten TMS durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie wurden als Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN) 2007 in München vorgestellt und in einer internationalen Zeitschrift veröffentlicht (Sparing et al., Hum Brain Map, 2008).