

**Konnektivitäts-basierte Prädiktion von Neurostimulationseffekten  
bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation**

**Erfahrungsbericht – Förderung Auslandsaufenthalt Beth Israel Deaconess Medical Center,  
Harvard Medical School, Boston, USA Dezember 2018 – Juni 2019**

**Martin M. Reich**

**Projekthintergründe**

Mit der tiefen Hirnstimulation steht für die neurologische Erkrankung der Bewegungsstörung eine hocheffektive Behandlungsmethode zur Verfügung, welche aufgrund seiner Effektivität bei schwerem Tremor und Dystonien sowie bei der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung einen zunehmend hohen klinischen Stellenwert genießt. Verbesserung um 60 – 80 % in den jeweiligen motorischen Skalen führte zur Leitlinien-gerechten Zulassung der entsprechenden Therapien. Gegenläufig zu dem initialen Gedanken einer sofort einsetzenden Wirkung auf die motorischen Symptome kristallisierten sich insbesondere in den letzten Jahren verzögerte, fraglich neuroplastische Effekte der tiefen Hirnstimulation heraus. Wahrscheinlich ist hierfür nicht der Stimulationsort an sich verantwortlich, sondern verbundene, entfernte Hirnregionen. Nicht nur deren primären Effekt auf die motorischen Symptome der Erkrankung ist betroffen, sondern auch Nebenwirkungen durch versehentliche Mitstimulation naheliegender Strukturen und Fasertrakte.

So konnten wir in einer ersten Arbeit bei Patienten mit dem essentiellen Tremor, die Monate nach der erfolgreichen Behandlung ihres Tremors unter einer zunehmenden Gangataxie litten, mit mehrzeitigen Glukose-PET-Aufnahmen zeigen, dass es in dieser Gruppe zu einer verzögert auftretenden Mehraktivierung der mittleren Kleinhirnregion kam, welche wie die Symptome erst nach mehrtägiger Pausierung der Neurostimulation komplett rückläufig war. Zeitgleich entwickelte das Labor um Prof. Michael Fox die Methode der Läsions-basierten Netzwerk-Analyse, wobei hier für viele unterschiedliche Erkrankungen gezeigt werden konnte, dass lokale Läsionen netzwerkweite Effekte auch auf weit entlegene Hirnregionen haben und trotz unterschiedlicher Lokalisationen über ein Netzwerk verbunden sind. Diese Methode konnte in einer ersten gemeinsamen Arbeit unter Federführung von Dr. Andreas Horn auf die tiefe Hirnstimulation mit entsprechenden computermodulierten Ausbreitung der individuellen Stimulationsparameter übertragen werden. Hierbei konnten wir die Vorhersage von individuellen Verbesserungen der Parkinson-Symptome bei der Nucleus subthalamicus-tiefen Hirnstimulation anhand von struktureller und funktioneller Konnektivität ermöglichen. Die Daten zur Messung der funktionellen und strukturellen Konnektivität beruhten hierbei auf einem großen normativen Datensatz (1.000 Patienten).

Ziel des Aufenthaltes im Labor von Prof. Michael Fox war für mich die detaillierte Prüfung, ob Läsions-basierte Netzwerke für motorische Symptome (Dystonie und Tremor) im direkten Zusammenhang mit den entsprechenden Stimulationsorten der tiefen Hirnstimulation stehen, sowie die Überführung der Methode der Konnektivitäts-basierten Prädiktion für zeitlich verzögert auftretende Wirkung der Neurostimulation.

## **Projekt 1**

In einer ersten Arbeit konnten wir mit Hilfe der Läsions-basierten Netzwerkanalyse zeigen, dass Schlaganfälle, welche paradoxer Weise zu einem funktionellen Benefit bei Patienten mit Tremorsyndrom geführt haben, über ein gemeinsames Netzwerk verbunden sind, welches insbesondere in den Bereichen des Zerebellums und Thalamus konzentriert liegt. Hierbei zeigte sich insbesondere beachtenswert, dass der wohlbekanntes tiefen Hirnstimulations-Zielpunkt des VIM (ventral intermediate nucleus of the thalamus) sich als hochsignifikant und bestverbundenster Knotenpunkt des Netzwerkes präsentierte und damit die Möglichkeit der entsprechenden Methode zur Identifikation von neuen Zielpunkten für therapeutische Neuromodulation herangezogen werden kann. Des Weiteren konnte eine direkte Verbindung von Läsions-Netzwerken und effektiven therapeutischen Targets entsprechender Symptome gefunden werden.

In einer weiteren Arbeit führten wir eine vergleichbare Analyse der Netzwerk-Definition bei dem Symptom der zervikalen Dystonie durch. Hierbei wurden 25 Patienten, die nach einem Schlaganfall das klinische Symptom einer zervikalen Dystonie erlitten, netzwerkweit mit funktioneller Konnektivität analysiert. Das entsprechend beschreibende Netzwerk zentriert sich insbesondere auf den sensomotorischen Kortex sowie dem Zerebellum, dem Globus pallidum sowie dem Thalamus. Durch Analyse von 80 Dystonie-Patienten unter tiefer Hirnstimulation konnte in einer weiterführenden Analyse hier die direkte Verbindung vom idealen Stimulationsort und hoher Netzwerk-Verbindung gezeigt werden, welches auch in diesem Symptom der Dystonie erneut eine Verbindung von Läsionsnetzwerk und klinisch effektiver Behandlung durch Neuromodulation zeigte.

## **Hauptprojekt**

Bei der häufigsten Indikation für die tiefe Hirnstimulation, die fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung mit Wirkfluktuationen, zeigt sich der kognitive Abbau als stimulationsbedingte Nebenwirkung und kann den therapeutischen Erfolg der THS deutlich beeinträchtigen. Die Nebenwirkung tritt oft erst mit Verzögerung auf und die Mechanismen sind nach wie vor unbekannt, was die Identifizierung von Risikopatienten und die Auswahl geeigneter THS-Einstellung deutlich erschwert. Wir untersuchten, ob Konnektivität zwischen der Stimulationsstelle und anderen Hirnregionen mit dem kognitiven Abbau unter THS in Verbindung stehen könnte. Zunächst untersuchten wir eine einzigartige Patientenkohorte mit kognitiver Verschlechterung nach subthalamischer THS bei Parkinson-Patienten (10), bei der die Neuprogrammierung die Nebenwirkung ohne Verlust des motorischen Nutzens linderte. Anhand der

Daten zur funktionellen Konnektivität im Ruhezustand aus einer großen normativen Patientenkohorte (N = 1.000) konnten wir zeigen, dass die Konnektivität zwischen jener Stimulationsstelle und dem Subiculum einer Hirnregion, die A-priori funktionell mit Hirnläsionen verbunden ist, die zu Gedächtnisstörungen führen, signifikant mit dem durch die THS-induzierten kognitiven Rückgang verbunden ist. Die datengestützte Analyse bestätigte, dass die THS-Einstellungen, die einen kognitiven Rückgang versuchen (im Vergleich zu Einstellungen, die keinen kognitiven Rückgang versuchen) funktionell stark mit dem anterioren Cingulum, dem Nucleus caudatus, dem Hippocampus und den kognitiven Regionen des Kleinhirns verbunden sind. Die räumliche Topographie des THS-basierten Netzwerkes für kognitive Verluste stimmte mit dem Läsions-basierten Netzwerk für Gedächtnisstörungen überein (Ferguson 2021) und entsprach nur 9 % der räumlichen Varianz unserer zuvor veröffentlichten THS-basierten Netzwerke für die motorische Verbesserungen.

Um die Ergebnisse in ein klinisches Werkzeug zu übersetzen, das für die THS Programmierung nützlich sein könnte, erstellten wir sogenannte Heatmaps, in denen die Intensität jedes Voxels die Konnektivität zu unserem Netzwerk widerspiegelt. Wir validierten diese Heatmaps anhand eines unabhängigen Datensatzes von Parkinson-Patienten, bei denen die kognitive Leistung nach der STN-THS nach einem Jahr gemessen wurde (N = 33). Unser entsprechend computerbasiertes Heatmap-Modell zeigte sich hochkorrelativ auf der individuellen Basis mit der Veränderung der Mattis dementia Rating-Scale Veränderungen ein Jahr unter chronischer Neurostimulation. Um zu veranschaulichen, wie diese Heatmap in der klinischen Praxis eingesetzt werden konnte, stellten wir einen Fall vor, der aufgrund der Überschneidung der THS-Stelle des Patienten mit unserer Heatmap als hohes Risiko für einen kognitiven Rückgang eingestuft wurde. Diese Ergebnisse geben einen Einblick in den Mechanismus der tiefen Hirnstimulation und den THS-induzierten kognitiven Rückgang und legen nahe, dass Konnektivitäts-basierte Heatmaps helfen können, Risikopatienten in Zukunft zu identifizieren und die THS entsprechend umzuprogrammieren. Hierbei stellt die Methode beachtenswerter Weise die Möglichkeit zur Entwicklung eines entsprechenden Computermodells basierend auf einer sehr kleinen Kohorte dar, welches zukünftig auch auf andere verzögert auftretende Effekte der tiefen Hirnstimulation mit Hilfe von gut untersuchten Kleinkohorten möglich sein sollte.

## Referenzen

Joutsa J, Shih LC, Horn A, Reich MM, Wu O, Rost NS, Fox, M.D. (2018) **Identifying therapeutic targets from spontaneous beneficial brain lesions.** *Annals of Neurology*, 84(1), 153-157. DOI: 10.1002/ana.25285

Corp, D. T., Joutsa, R. R. Darby, C. C. S. Delnooz, B. P. C. van de Warrenburg, D. Cooke, C. N. Prudente, J. Ren, M. M. Reich, A. Batla, K. P. Bhatia, H. A. Jinnah, H. Liu and M. D. Fox (2019). **Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions.** *Brain* 142(6): 1660-1674.

Reich, M. M., J. Hsu, M. Ferguson, F. Schaper, J. Joutsa, J. Roothans, R. C. Nickl, A. Frankemolle-Gilbert, J. Alberts, J. Volkmann and M. D. Fox (2022). "A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease." *Brain*, 10.1093/brain/awac012.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt dabei den Arbeitsgruppenleitern Michael Fox auf amerikanischer und Jens Volkmann und Ioannis Isaias auf deutscher Seite sowie den „Post-Docs der ersten Stunde“ Juho Joutsa, Andreas Horn und dem research assistant Joey Hsu, ohne deren konstante Unterstützung, konstruktive Diskussionen und generellen Enthusiasmus diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung für die wertvolle Forschungsförderung und die Ermöglichung eines bedeutenden Meilensteins in meiner Karriere bedanken.