

Weltweit leiden aktuell ca. 55 Millionen Menschen an einer Demenz und jedes Jahr kommen schätzungsweise zehn Millionen neue Fälle hinzu [1]. Da die Alzheimer-Erkrankung mit 60-80 Prozent die häufigste Ursache von Demenzen darstellt [2], steht diese im Zentrum der Forschungsbemühungen. Die wichtigsten neuropathologischen Merkmale der Alzheimer-Erkrankung sind extrazelluläre Amyloid-Plaques sowie intrazelluläre neurofibrilläre Tangles. Der daraus resultierende Untergang insbesondere cholinerg und glutamaterger Neurone führt zu einer deutlichen Veränderung der kortikalen Aktivität und Konnektivität, was syndromal zu bedeutenden Beeinträchtigungen kognitiver Fähigkeiten, insbesondere mnestischer Funktionen führt [3]. Aus diesem Grund versuchen viele der verfügbaren pharmakologischen Therapien das cholinerge oder glutamaterge System zu modulieren.

Acetylcholinesteraseinhibitoren und Memantin sind die einzigen derzeit verfügbaren pharmakologischen Therapien zur Behandlung der Kognition und der allgemeinen Funktionsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit AD. Eine Meta-Analyse des Cochrane Instituts zeigte hinsichtlich Acetylcholinesteraseinhibitoren moderate Effekte hinsichtlich einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, des allgemeinen Gesundheitszustand und der Aktivitäten des täglichen Lebens [4]. Hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigungen zeigte eine Übersichtsarbeit von 2008 eine nachweisliche Wirkung von Memantin, deren klinische Bedeutsamkeit jedoch fraglich sei [5].

Insgesamt sind die Effekte dieser symptomatischen Therapien, ebenso wie bei den innovativen kausalen pharmakologischen Ansätzen, begrenzt. Hierbei ist beispielhaft die in Deutschland noch nicht zugelassene Behandlung mittels passiver Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern gegen Amyloid-beta 42 [6] zu nennen. Das Forschungsinteresse an

neuen nicht-pharmakologischen Therapien wie kognitiven Trainings oder den Verfahren nicht-invasiver oder invasiver Neuromodulation (Abbildung 1) nimmt dadurch stetig zu.

Abbildung 1 hier

Nicht-invasive Hirnstimulation

Die nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren (non-invasive brain stimulation; NIBS) haben zur Behandlung der Alzheimer-Demenz bislang keinen Einzug in die klinische Praxis gehalten. Grundsätzlich werden zwei Arten der nicht-invasiven Hirnstimulation unterschieden – die transkranielle elektrische Stimulation (transcranial electrical stimulation; tES) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS). Trotz unterschiedlicher mechanistischer Wirkprinzipien scheinen beide Verfahren in der Lage zu sein, exzitatorisch oder inhibitorisch auf neuronale Netzwerke zu wirken, um so Hirnfunktionen zu modulieren. Studien zeigen außerdem, dass durch NIBS ein sekundärer Mechanismus ausgelöst wird, welcher Prozesse ähnlich einer Langzeit-Potenzierung oder -Depression (long-term potentiation and depression, LTP und LTD) auslöst. Durch die LTP kommt es zu einer Verstärkung der synaptischen Übertragung und gilt daher als wichtige Grundlage für die synaptische Plastizität. Da davon auszugehen ist, dass Erinnerungen durch eine Veränderung der Synapsenstärke kodiert werden, gilt die LTP weithin als ein wichtiger zellulärer Mechanismus der Gedächtnisbildung. Aus diesem Grund stellen NIBS-Verfahren insbesondere bei der Alzheimer-Demenz (AD) einen vielversprechenden Ansatz dar [7].

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Im Falle der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) durchfließt ein elektrischer Strom die oberhalb des Schädels lokalisierten Magnetspulen. Die hierdurch entstehenden Magnetimpulse werden an die darunterliegende Hirnregion abgegeben, wodurch elektrische Ströme im Gehirn induziert und somit Aktionspotentiale in den im Stimulationsfeld befindlichen Neuronen ausgelöst werden. Auf diese Weise kann die Signalübertragung der stimulierten Hirnregion und letztlich auch die Aktivität ganzer neuronaler Netzwerke moduliert werden [8]. Die TMS kann unterschiedlichsten Stimulationsprotokollen folgen, welche sich hinsichtlich der Anzahl der Anwendungen, Anzahl und Form der Pulse, Stimulationsfrequenz, Intensität, Spulenform und Zielort der Stimulation unterscheiden können.

Im klinischen Einsatz scheint vor allem eine regelmäßige Anwendung über ein längeres Zeitintervall sinnvoll. Eine Meta-Analyse von Hsu et al. (2015) ergab, dass Stimulationsprotokolle unter Verwendung multipler Stimulationsanwendungen stärkere und langanhaltendere Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit bewirken als solche mit nur einmaliger Stimulation [9].

Bei der TMS können sowohl einzelne Pulse (single pulse TMS) als auch sich wiederholende Pulse (repetitive TMS; rTMS) appliziert werden. Bei der rTMS werden kontinuierlich mehrere Pulse gleicher Frequenz und Dauer abgegeben. Die Frequenz, mit der sich die Pulse wiederholen, entscheidet darüber, ob eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung erzielt wird. Eine Unterform der rTMS stellt die rhythmische TMS oder Burst Stimulation dar. Hierbei wird eine Pulssalve in einer bestimmten Frequenz abgegeben, beispielsweise mit 5 Hz bei der Theta Burst Stimulation (TBS), die nach einem kurzen stimulationsfreien Intervall wiederholt wird [10].

In der TMS Forschung zur AD wurde bei einem Großteil der Studien als Stimulationsziel der dorsolaterale Präfrontalcortex (dlPFC) definiert, welcher mit exekutiven Funktionen, wie zum Beispiel dem Arbeitsgedächtnis, assoziiert ist. Weitere Studien definierten das Broca und Wernicke Areal, den temporoparietalen Cortex oder den Precuneus als Zielort der Stimulation [10,11]. In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass sich die rTMS bei Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Stadien der AD positiv auf die globale Kognition, sprachliche Funktionen, sowie Gedächtnisfunktionen auswirkt [10]. Weiterhin zeigten Studien, die den kombinierten Einsatz von rTMS und einem kognitiven Training untersuchten, übereinstimmend eine Verbesserung der globalen Kognition. Positive Effekte blieben bis zu sechs Monate nach Stimulationsende erhalten [12]. Hierbei war jedoch keine Kontrollbedingung vorhanden.

Die exakten Mechanismen TMS-induzierter Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind jedoch weithin unklar. Eine Möglichkeit dies zu untersuchen ist der zeitgleiche Einsatz von TMS und neurophysiologischen Untersuchungsmethoden. Beispielsweise konnte durch den kombinierten Einsatz von EEG und rTMS über dem Precuneus bei Patientinnen und Patienten mit einer leichtgradigen AD eine stimulationsbedingt verstärkte Konnektivität des Precuneus mit weiteren Regionen des so genannten Default Mode Networks (DMN) beobachtet werden, welche mit einer Verbesserung mnestischer Funktionen einherging [13].

Da bei der Alzheimer Erkrankung pathologische Veränderungen der endogenen Hirnoszillationen vorliegen, könnte deren Modulation mittels nicht-invasiver Hirnstimulation einen interessanten therapeutischen Ansatz darstellen. Mit Hilfe der Burst-Stimulation können Stimulationsreize in unterschiedlichen Frequenzen verabreicht werden. Die Stimulation auf einem bestimmten Frequenzniveau, wie zum Beispiel dem alpha-Frequenzniveau, führt zu einer Synchronisation der Aktivierung in eben jenem Frequenzband. In Studien an gesunden Kontrollen

konnte mittels Alpha-Burst-Stimulation (ABS) über dem parietalen Kortex eine Erhöhung der Alpha-Power und eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirkt werden [14]. Bislang gibt es noch keinen Nachweis einer Wirkung der Burst-Stimulation auf die pathologisch veränderten Hirnoszillationen bei AD. Jedoch konnte eine Studie von Wu et al. (2020) zeigen, dass eine zweiwöchige Stimulation mittels TBS über dem dlPFC eine Verbesserung des Gedächtnisses von Patientinnen und Patienten mit AD im Vergleich zu einer Scheinstimulation bewirkt [15]. Diese positiven Effekte waren auch acht Wochen nach Ende der Stimulation nachweisbar. Aufgrund der bislang vielversprechenden Befundlage scheinen weitere Studien, die den Effekt der Burst-Stimulation auf die kortikale Aktivität bei Patientinnen und Patienten mit AD untersuchen, lohnenswert.

Transkranielle elektrische Stimulation

Bei der transkraniellen elektrischen Stimulation handelt es sich um eine Form der nicht-invasiven Hirnstimulation, bei der ein elektrischer Strom über eine Elektrode (Anode) durch das Gehirn hin zu einer zweiten Elektrode (Kathode) geleitet wird. Der das Gehirn durchfließende Strom moduliert die neuronale Aktivität der unter den Elektroden befindlichen Neurone abhängig von Konfiguration und Intensität des Stroms sowie der Dauer der Anwendung. Im Gegensatz zur TMS werden bei der tES durch die Stimulation selbst keine Aktionspotenziale ausgelöst. Die Stimulation führt zu einer Depolarisation oder Hyperpolarisation von Neuronen, die sich zwischen Anode und Kathode befinden, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit, dass Aktionspotenziale durch ein eingehendes Signal ausgelöst werden, während und noch kurze Zeit nach der Stimulation erhöht oder erniedrigt [16]. Bei einer Stromintensität von 1 mA und einer Stimulationsdauer von bis zu 20 Minuten führt die Stimulation in der Regel zu einer Depolarisation der Neurone unterhalb der Anode und zu einer Hyperpolarisation der Neurone unterhalb der Kathode. Wohingegen eine

Stimulationsintensität von 2 mA eine exzitatorische Wirkung auf die Neurone unterhalb beider Elektroden hat [17].

Hinsichtlich der Konfiguration unterscheidet man bei der tES die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS, transcranial direct current stimulation), die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS, transcranial alternating current stimulation) und die transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS, transcranial random noise stimulation). Durch die verschiedenen Strommuster können unterschiedliche neuronale und somit auch behaviorale Effekte erzielt werden. Im Folgenden soll insbesondere auf die Verfahren der tDCS und tACS eingegangen werden:

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die verbreitetste und am meisten untersuchte Methode ist die tDCS, bei der ein schwacher kontinuierlicher Strom verwendet wird. Studien an Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Stadien der AD zeigen positive Effekte der tDCS über dem dlPFC oder dem temporo-parietalen Cortex auf die episodische Gedächtnisleistung. Viele Studien nutzten multiple Anwendungen der tDCS über einen mehrwöchigen Zeitraum, wodurch zum Teil eine langfristige Verbesserung oder zumindest Stabilisierung des AD-assozierten episodischen Gedächtnisverlusts beobachtet werden konnte [17]. In einer Studie von Lu et al. (2019) mit 201 Patientinnen und Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Anwendung von tDCS und Gedächtnistraining noch acht Wochen nach der letzten Intervention zu einer signifikanten Verbesserung der Erinnerungsleistung und des Arbeitsgedächtnisses im Vergleich zur isolierten Anwendung von tDCS oder Gedächtnistraining führt [18].

Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

Im Falle der transkraniellen Wechselstromstimulation wird ein sinusförmiger Wechselstrom einer bestimmten Frequenz auf das darunterliegende Cortexareal appliziert, um, wie auch bei der rhythmischen TMS, endogene Hirnoszillationen in ihrer Amplitude oder Frequenz zu modulieren [19].

Mittels tACS auf Alpha-Frequenzniveau konnte bereits in mehreren Studien an gesunden Probandinnen und Probanden eine Erhöhung der alpha-Power nach Stimulation über parieto-occipitalen Regionen bewirkt werden, was mit einer Erhöhung der kognitiv-mnestischen Leistungsfähigkeit einherging [20]. Es gibt jedoch bislang nur eine tACS-Studie bei AD. Die Stimulation erfolgte auf gamma-Frequenzniveau einmalig für 60 Minuten oberhalb des Precuneus. Es konnte im Vergleich zur Scheinstimulation eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistungen nach gamma-tACS sowie eine Wiederherstellung der intrakortikalen Konnektivität, gewertet als Surrogatmarker der cholinergen Neurotransmission, beobachtet werden [21].

Vergleich TMS und tES

Sowohl TMS als auch tES zeigen positive Effekte auf die kognitiv-mnestische Leistungsfähigkeit bei Patientinnen und Patienten mit AD. Besonders vielversprechend scheint die Modulation endogener Hirnoszillationen mittels Burst-Stimulation oder tACS, da bei der AD die Aktivität innerhalb bestimmter Frequenzbänder pathologischen Veränderungen unterliegt, was mit dem Krankheitsfortschritt und den zunehmenden Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert [22]. Leider existieren kaum Studien zu tACS oder Burst-Stimulation bei AD.

Durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen der tES und TMS ergeben sich verschiedene Vor- und Nachteile beider Verfahren. Die rTMS kann tiefer in den Schädel eindringen und erlaubt aufgrund der erhöhten räumlichen und zeitlichen Spezifität eine kontrolliertere, konsistentere und gezieltere Stimulation des Gehirns [23]. Ein weiterer wichtiger Unterschied der beiden Verfahren besteht darin, dass bei der tES wegen der Verwendung von Anode und Kathode verschiedene Zielregionen gleichzeitig stimuliert und gehemmt werden können, was vorteilhaft für die Wirkung der Stimulation sein kann. Jedoch ergibt sich hierdurch auch eine erhöhte Variabilität der Stimulationsprotokolle [11]. Weiterhin bieten tES-Verfahren den Vorteil, dass sie kostengünstig, portabel, zu Hause anwendbar und leicht mit Training oder Rehabilitation kombinierbar sind [23].

Transkranielle Pulsstimulation

Eine weitere Option zur Hirnstimulation ergibt sich unter Verwendung von Ultraschall durch die Transkranielle Pulsstimulation (TPS). Der Einsatz von Ultraschall kann nicht nur im Rahmen diagnostischer Bildgebung erfolgen, sondern auch um thermale oder mechanische Effekte in biologischen Geweben hervorzurufen. Durch den Einfluss von Ultraschall auf Ionenkanäle in neuronalen Membranen können Aktionspotenziale stimuliert und somit die Aktivität im Zielareal moduliert werden [24]. Der Einsatz einzelner ultra-kurzer Ultraschallimpulse erlaubt, im Vergleich zu den bislang verwendeten Protokollen beim fokussierten Ultraschall mit periodischen Wellen, das Setzen tiefer und gezielter Impulse ohne die Gefahr einer Überhitzung von Hirngewebe. Die prinzipielle neuromodulatorische Wirksamkeit konnte in einer Studie an gesunden Probandinnen und Probanden mittels Medianus-SEP (somatosensorisch evozierte

Potenziale) gezeigt werden, wo eine dosisabhängige Modulation der Medianus-SEP beobachtet wurde.

Eine Studie mit 35 Patientinnen und Patienten mit AD zeigte nach Stimulation über zwei bis vier Wochen positive Effekte: eine signifikante Verbesserung in der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) konnte noch bis zu drei Monate nach der Stimulation nachgewiesen werden. Es wurden keine relevanten unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Bei 19 Patientinnen und Patienten wurde eine Stimulation des gesamten Gehirns vorgenommen, bei 16 Patientinnen und Patienten wählte man einen gezielten Ansatz. Bei letzterem wurden als ‚region-of-interest‘ (ROI) der dlPFC, das Memory Network, das Sprachzentrum und das DMN definiert. Die gezielte Ausrichtung auf die jeweilige ROI erfolgte durch ein auf MRT-Daten basierendes Navigationssystem. Weiterhin zeigte sich bei der ROI-basierten Stimulation eine erhöhte Konnektivität des Memory Networks, welche mit der Verbesserung der globalen Kognition korrelierte [25]. Aufgrund der fehlenden Kontrollbedingung im Sinne einer Scheinstimulation, der kleinen Kohorte und bei mono-zentrischem Design kann zum jetzigen Zeitpunkt der therapeutische Nutzen der TPS nicht sicher beurteilt werden. Weitere klinische Daten sind nötig.

Bezüglich der Stimulation mit fokussiertem Ultraschall mit periodischen Wellen bei AD existieren Studien mit kleinen Fallzahlen, die in Kombination mit intravenös appliziertem Kontrastmittel (microbubbles) nachweisen konnten, dass die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke vorübergehend in den stimulierten Arealen beeinflusst werden kann. Es wird vermutet, dass dies bei der Gabe von Arzneimitteln deren Wirksamkeit steigern könnte. Bei Patientinnen und Patienten mit AD gibt es noch keine Untersuchungen, die den Einsatz von microbubbles in Kombination mit Antidementiva untersuchten. [26].

Tiefe Hirnstimulation

Als etablierte invasive Therapie bei Bewegungsstörungen findet die Tiefe Hirnstimulation (deep-brain stimulation, DBS) auch bei der Alzheimer-Demenz zunehmend Beachtung. Die Implantation eines DBS-Systems erfolgt stereotaktisch. Meist werden bilateral Elektroden in spezifische Hirnregionen eingebracht. Über diese erfolgt die gezielte Stimulation der umliegenden Neurone durch elektrische Impulse, deren Eigenschaften wie Stromstärke oder Impulsfrequenz über einen Generator modifiziert werden können.

Der exakte Mechanismus der DBS ist nicht vollständig geklärt. Neben einer Exzitation oder Inhibition von Nervenzellverbänden, welche die Stimulationselektroden umgeben, ist davon auszugehen, dass bei der Aussendung von elektrischen Impulsen in einer Region über Netzwerkverbindungen auch entfernte Areale beeinflusst werden [27]. Die klinische Forschung zur DBS bei Patientinnen und Patienten mit AD fokussiert sich derzeit auf zwei Hirnregionen, den Fornix und den Nucleus basalis Meynert (NbM), welche in kognitiv-mnestische Prozesse eingebettet sind, die sich bereits in frühen Stadien der Erkrankung beeinträchtigt zeigen.

Der NbM ist eine für die Bildung von Acetylcholin (ACh) wichtige Hirnregion mit cholinergen Efferenzen zum limbischen System wie auch weiten Bereichen der Großhirnrinde. Mittels DBS wird, äquivalent zur pharmakologischen Therapie mit Acetylcholinesteraseinhibitoren, versucht, durch eine Erhöhung der pathologisch erniedrigten Konzentration von ACh positive Effekte auf kognitiv-mnestische Funktionen hervorzurufen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass durch NbM-Stimulation eine vermehrte Freisetzung von ACh erwirkt werden kann [28]. Zudem konnte eine Erhöhung der kortikalen Vasodilatation, sowie der kortikalen und subkortikalen Plastizität nachgewiesen werden [29]. Bezüglich der DBS des

NbM existiert bislang lediglich eine Studie an sechs Patientinnen und Patienten mit AD, bei der kein signifikanter Effekt auf die globale Kognition beobachtet werden konnte [30].

Der Fornix stellt als Teil des Papez-Neuronenkreises mit engen Verbindungen zum Hippocampus eine weitere vielversprechende Zielstruktur zur DBS bei AD dar (DBS-f). Die Elektroden werden hierbei bilateral vor dem Fornix in unmittelbarer Nähe zum Hypothalamus platziert [31]. Die Lage kann intraoperativ durch eine stimulationsinduzierte Herzratenvariation überprüft werden [32]. Im Tiermodell konnte eine Erhöhung der hippocampalen Acetylcholkonzentration durch die DBS-f beobachtet werden [33]. Ferner zeigte sich eine stimulationsinduzierte Reduktion der kortikalen und hippocampalen Amyloid-Last [34]. In der nordamerikanischen ADvance I Studie mit 42 Patientinnen und Patienten mit einer leichtgradigen AD zeigte sich nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen Stimulation und Scheinstimulation bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Nach sechs Monaten konnte ein DBS-induzierter Anstieg des Glukose-Metabolismus verzeichnet werden. Post-hoc Analysen ergaben eine Wechselwirkung zwischen Alter und Stimulationseffekt: Bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren ($n = 30$) zeigte sich ein nicht signifikanter Trend für einen möglichen Nutzen der DBS-f auf Gedächtnisleistung und Glukose-Metabolismus, wohingegen sich die unter 65-Jährigen ($n=12$) tendenziell verschlechterten [35]. Weitere Studien an Patientinnen und Patienten mit AD zeigten zum Teil neben ähnlichen Effekten auf die Kognition zusätzlich einen Anstieg des hippocampalen Volumens [36].

Zusammengefasst handelt es sich bei der DBS um einen vielversprechenden, bisher aber noch nicht ausreichend untersuchten Therapieansatz. Derzeit sind die zugrundeliegenden Mechanismen unklar und die klinischen Effekte der wenigen Studien nicht ausreichend, wobei die Fallzahlen der Studien zu gering waren, um bereits zu einem abschließenden Urteil kommen zu

können. Aus diesem Grund wurde kürzlich für die f-DBS eine weitere, multizentrische klinische Studie mit einer größeren Fallzahl ab einem Alter von 65 Jahren initiiert (ADvance II Studie; mit Studienzentren in Nordamerika und Deutschland).

Zusammenfassung

Sowohl für die nicht-invasive wie auch die Tiefe Hirnstimulation gilt, dass die Heterogenität der verwendeten Stimulationsprotokolle und kleine Fallzahlen zu negativen bzw. widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur führen. Daher ist die Etablierung standardisierter Protokolle sowie die Durchführung großangelegter multizentrischer Studien für zukünftige Forschung unerlässlich. Eine weitere mögliche Quelle hoher Variabilität und widersprüchlicher Studienergebnisse liegt in der Definition der Stichprobe. Da bei der Alzheimer-Erkrankung entsprechend dem Krankheitsstadium große Unterschiede im Ausmaß der neuronalen Schäden und der kognitiv-mnestischen Leistungsfähigkeit bestehen, ergeben sich je nach Zusammensetzung der Stichprobe zum Teil sehr unterschiedliche Stimulationseffekte. Aus diesem Grund sollten künftige Forschungsvorhaben besonderen Wert auf eine klare und einheitliche Zusammensetzung der Stichprobe legen.

Einige Studien, in denen Stimulationseffekte bei Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien verglichen wurden, zeigten stärkere Effekte für Betroffene in früheren Phasen der Erkrankung [17]. Dies erscheint vor dem Hintergrund des fortschreitenden neurodegenerativen Prozesses plausibel. Daher sollte der Fokus künftig bei Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichtgradiger AD liegen.

Weiterhin zeigte sich in der Vergangenheit eine erhebliche Variabilität hinsichtlich der Therapieerfolge der einzelnen Stimulationsverfahren. Während einige Personen mit einer

Normalisierung der Hirnaktivität auf die Behandlung reagieren, zeigen andere Personen mit ähnlichen klinischen Profilen keine Verbesserung. Dies veranschaulicht, dass die zugrundeliegenden Mechanismen der Stimulationsverfahren und individuelle Prädiktoren für Responder und Non-Responder bislang unzureichend geklärt sind. Eine Personalisierung der Stimulationsparameter, wie z.B. bei der tACS durch vorherige Evaluation des individuellen alpha-Frequenzniveaus, könnte zu einem verbesserten Ansprechen auf die Stimulation führen [37].

Insgesamt stellen die verschiedenen Verfahren zur nicht-invasiven Neuromodulation und Tiefen Hirnstimulation vielversprechende Ansätze zur Behandlung in frühen Stadien der AD dar. Im Vergleich zu den verfügbaren pharmakologischen Therapien weist die aktuelle Forschungslage insbesondere bei den NIBS-Verfahren auf eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der kognitiv-mnestischen Fähigkeiten bei weniger unerwünschten Nebenwirkungen hin. Weitere, qualitativ hochwertige Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit der nicht-invasiven Neuromodulation und Tiefen Hirnstimulation bei Patientinnen und Patienten mit AD zu evaluieren. Angesichts des aufgrund der demografischen Entwicklung steigenden Bedarfs an Demenztherapien erscheinen weitere Studien angebracht, um einen zeitnahen Einzug dieser Verfahren in die klinische Praxis zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

- [1] Organization WH. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Heal Organ 2020
- [2] Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dement 2011. doi:10.1016/j.jalz.2011.02.004
- [3] Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. Behav Brain Res 2011. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058

- [4] Lilienfeld S. Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer Disease. JAMA J Am Med Assoc 2003; 289: 2360–2360. doi:10.1001/jama.289.18.2360-a
- [5] Butterfield DA, Pocernich CB. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: Therapeutic implications. CNS Drugs 2003; 17: 641–652. doi:10.2165/00023210-200317090-00004
- [6] Tolar M, Abushakra S, Hey JA, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 - The first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. Alzheimer's Res Ther 2020; 12: 1–10. doi:10.1186/s13195-020-00663-w
- [7] Bhattacharya A, Mrudula K, Sreepada SS, et al. An overview of non-invasive brain stimulation: Basic principles and clinical applications. Can J Neurol Sci 2021. doi:10.1017/cjn.2021.158
- [8] Freeston IL, Barker AT, JR. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985; 1: 1106–1107
- [9] Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neurobiol Aging 2015; 36: 2348–2359. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016
- [10] Weiler M, Stieger KC, Long JM, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: Are we ready? eNeuro 2020; 7. doi:10.1523/ENEURO.0235-19.2019
- [11] Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, et al. Non-invasive brain stimulation: A new strategy in mild cognitive impairment? Front Aging Neurosci 2017; 9. doi:10.3389/fnagi.2017.00016
- [12] Nguyen J-P, Suarez A, Kemoun G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease. Neurophysiol

- Clin Neurophysiol 2017; 47: 47–53. doi:10.1016/j.neucli.2017.01.001
- [13] Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2018. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.048
- [14] Klimesch W, Sauseng P, Gerloff C. Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1129–1133. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02517.x
- [15] Wu X, Ji G-J, Geng Z, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Brain Stimul* 2021; 15: 35–45. doi:10.1016/j.brs.2021.11.007
- [16] Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity. *J Inher Metab Dis* 2018; 41: 1123–1130. doi:10.1007/s10545-018-0181-4
- [17] Prehn K, Flöel A. Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Front Cell Neurosci* 2015; 9. doi:10.3389/fncel.2015.00355
- [18] Lu H, Chan SSM, Chan WC, et al. Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 1938–1948. doi:10.1002/acn3.50823
- [19] Battleday RM, Muller T, Clayton MS, et al. Mapping the mechanisms of transcranial alternating current stimulation: A pathway from network effects to cognition. *Front Psychiatry* 2014. doi:10.3389/fpsyt.2014.00162
- [20] Helfrich RF, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, et al. Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Curr Biol* 2014; 24: 333–339.

doi:10.1016/j.cub.2013.12.041

- [21] Benussi A, Cantoni V, Cotelli MS, et al. Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimul* 2021; 14: 531–540. doi:10.1016/j.brs.2021.03.007
- [22] Cassani R, Estarellas M, San-Martin R, et al. Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment. *Dis Markers* 2018; 2018. doi:10.1155/2018/5174815
- [23] Teselink J, Bawa KK, Koo GK, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev* 2021; 72: 1–12. doi:10.1016/j.arr.2021.101499
- [24] Tyler WJ, Lani SW, Hwang GM. Ultrasonic modulation of neural circuit activity. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 50: 222–231. doi:10.1016/J.CONB.2018.04.011
- [25] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial Pulse Stimulation with Ultrasound in Alzheimer's Disease—A New Navigated Focal Brain Therapy. *Adv Sci* 2020; 7: 1902583. doi:10.1002/advs.201902583
- [26] Liu X, Naomi SSM, Sharon WL, et al. The Applications of Focused Ultrasound (FUS) in Alzheimer's Disease Treatment: A Systematic Review on Both Animal and Human Studies. *Aging Dis* 2021; 12: 1977. doi:10.14336/AD.2021.0510
- [27] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia? *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2676–2688. doi:10.1016/J.NEUBIOREV.2013.09.003
- [28] Rasmusson DD, Clow K, Szerb JC. Frequency-dependent increase in cortical acetylcholine

- release evoked by stimulation of the nucleus basalis magnocellularis in the rat. *Brain Res* 1992; 594: 150–154. doi:10.1016/0006-8993(92)91041-c
- [29] Nazmuddin M, Philippens IHCHM, van Laar T. Electrical stimulation of the nucleus basalis of meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Sci Rep* 2021; 11: 11751. doi:10.1038/s41598-021-91391-0
- [30] Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 353–360. doi:10.1038/mp.2014.32
- [31] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010; 68: 521–534. doi:10.1002/ana.22089
- [32] Ponce FA, Asaad WF, Foote KD, et al. Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial. *J Neurosurg* 2016; 125: 75–84. doi:10.3171/2015.6.JNS15716
- [33] Heschem S, Jahanshahi A, Schweimer J V, et al. Fornix deep brain stimulation enhances acetylcholine levels in the hippocampus. *Brain Struct Funct* 2016; 221: 4281–4286. doi:10.1007/s00429-015-1144-2
- [34] Leplus A, Lauritzen I, Melon C, et al. Chronic fornix deep brain stimulation in a transgenic Alzheimer's rat model reduces amyloid burden, inflammation, and neuronal loss. *Brain Struct Funct* 2019; 224: 363–372. doi:10.1007/s00429-018-1779-x
- [35] Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, et al. A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 777–787. doi:10.3233/JAD-160017

- [36] Liu H, Temel Y, Boonstra J, et al. The effect of fornix deep brain stimulation in brain diseases. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77: 3279–3291. doi:10.1007/s00018-020-03456-4
- [37] Cocchi L, Zalesky A. Personalized Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; 3: 731–741. doi:10.1016/j.bpsc.2018.01.008