

# Paper of the Month

01/2012 - 12/2012

Center for Stroke Research Berlin  
&  
Department of Neurology,  
Charité - Universitätsmedizin Berlin



Paper of the Month 01/2012 - 12/2012 - Table of Content

Month	Title	Author	Page
01/2012	Scaling of movement is related to pallidal gamma oscillations in patients with dystonia.	Brücke et al.	4
02/2012	Mitochondrial Hexokinase II (HKII) and phosphoprotein enriched in astrocytes (PEA15) form a molecular switch governing cellular fate depending on the metabolic state.	Mergenthaler et al.	5
03/2012	Efficacy and tolerability of lasmiditan, a new oral 5-HT <sub>1F</sub> receptor agonist for the acute treatment of migraine: a phase II randomised, placebo-controlled, parallel-group dose ranging study.	Färkkilä et al.	6
04/2012	Essential role of interleukin-6 in post-stroke angiogenesis.	Gertz et al.	7
05/2012	Exofocal Dopaminergic Degeneration as Antidepressant Target in Mouse Model of Poststroke Depression.	Kronenberg et al.	8
06/2012	An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration.	Lehmann et al.	9
07/2012	Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus.	Krause et al.	10
08/2012	Preservation of musical memory in an amnesic professional cellist.	Finke et al.	11
09/2012	Elevated Plasma Levels of Neuropeptide Proenkephalin A Predict Mortality and Functional Outcome in Ischemic Stroke.	Doehner et al.	12
10/2012	Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections.	Failli et al.	13
11/2012	Neurological and neuropsychological characteristics of occipital, occipito-temporal and occipito-parietal infarction.	Kraft et al.	14
12/2012	Prehospital thrombolysis in acute stroke: Results of the PHANTOM-S pilot study.	Weber et al.	15

## Paper of the Month 01/2012



Christof Brücke

### **Scaling of movement is related to pallidal gamma oscillations in patients with dystonia**

C. Brücke, J. Huebl, T. Schönecker, W.-J. Neumann, K. Yarrow, A. Kupsch, C. Blahak, G. Lütjens, P. Brown, J.K. Krauss, G.-H. Schneider, A.A. Kühn.

The Journal of Neuroscience 2012 Jan 18;32(3):1008-19

Wie sind die Basalganglien an der Steuerung von willkürlichen Bewegungen beteiligt? Gegenwärtig wird postuliert, dass die Basalganglien u.a. für die Selektion, Initiierung und auch Unterdrückung von motorischen Programmen eine bedeutende Rolle spielen. Klassische Studien an Affen zeigten, dass Neurone im Globus pallidus internus (GPi) spezifisch die Bewegungsrichtung und die Bewegungsgeschwindigkeit kodieren. Bei Dystonieklienten wurde beobachtet, dass die therapeutische Hochfrequenzstimulation des GPi zu einer diskreten Bewegungsverlangsamung führen kann. Ziel der Studie war es, die Bedeutung der oszillatorischen Aktivierungsmuster im GPi und ihre Abhängigkeit von Bewegungsparametern wie Richtung und Geschwindigkeit erstmalig zu charakterisieren. Bei 22 Patienten mit idiopathischer zervikaler oder segmentaler Dystonie ohne Beteiligung der Hand wurden während einer Bewegungsaufgabe von den Kontakten der im GPi zur tiefen Hirnstimulation implantierten Elektrode die lokalen Feldpotentiale gemessen. Die Patienten führten visuell getriggerte Pronationsbewegungen der Hand durch, deren Winkel gestuft 30°, 60° oder 90° betrug. Zum Zeitpunkt der Bewegung trat hierbei im kontralateralen GPi eine Synchronisation im Gamma-Frequenzband auf, deren Stärke mit der Geschwindigkeit der Bewegung korrelierte; d.h. das Maximum der Gamma-Aktivität wurde zum Zeitpunkt der maximalen Bewegungsgeschwindigkeit erreicht. Unsere Ergebnisse weisen auf einen regulatorischen Einfluss des menschlichen GPi bei der Skalierung von Bewegungen hin, der durch Modulation der Gamma-Aktivität vermittelt wird. Eine Störung dieser physiologischen Funktion durch hochfrequente tiefe Hirnstimulation im GPi könnte zur beobachteten Bewegungs-verlangsamung bei den Patienten führen.

Christof Brücke ist Assistenzarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Neurologie (AG Bewegungsstörungen/ Motor Neuroscience; Andrea Kühn). Die Arbeit entstand im Rahmen der von Andrea Kühn geleiteten klinischen Forschergruppe „Tiefe Hirnstimulation. Wirkmechanismus, Kortex-Basalganglien-Physiologie und Therapieoptimierung“.

## Paper of the Month 02/2012



### **Mitochondrial Hexokinase II (HKII) and phosphoprotein enriched in astrocytes (PEA15) form a molecular switch governing cellular fate depending on the metabolic state.**

Mergenthaler P, Kahl A, Kamitz A, van Laak V, Stohlmann K, Thomsen S, Klawitter H, Przesdzing I, Neeb L, Freyer D, Priller J, Collins TJ, Megow D, Dirnagl U, Andrews DW, Meisel A.

Proc Natl Acad Sci USA. 2012, 109(5):1518-23.

Ein ausgeglichener Energiestoffwechsel ist Grundlage für das Überleben von Zellen. Aus diesem Grund haben alle Spezies Mechanismen entwickelt, einer Deprivation von metabolischen Substraten, wie zum Beispiel Sauerstoff oder Glukose, entgegen zu wirken. So führt beispielsweise eine kurzfristige Sauerstoffdeprivation von Neuronen zu einer späteren Protektion der Neurone vor hypoxischem oder ischämischen Schaden. Diese sogenannte Präkonditionierung leitet die Regulation einer Vielzahl von Genen ein, und unter anderem dadurch zu einer Aktivierung des Glukosemetabolismus auf transkriptioneller Ebene. Der Glukosestoffwechsel und die Apoptoseregulation wurden bisher als voneinander getrennte Abläufe betrachtet. Unsere Ergebnisse zeigen nun einen funktionellen Zusammenhang dieser beiden Vorgänge. Ein Schlüsselenzym des Glukosemetabolismus, Hexokinase II, reguliert dabei die Hypoxie- und Apoptosetoleranz der Zelle. Im Glukosemetabolismus vermittelt Hexokinase II den Initialen Schritt der Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-Phosphat.

Wir konnten zeigen, dass das Enzym in Neuronen bei Sauerstoffmangel aktiviert wird. Hier übernimmt die Hexokinase II gemeinsam mit ihrem molekularen Interaktionspartner, dem Phosphoprotein Enriched in Astrocytes (PEA15), eine antiapoptotische Funktion und fördert die endogene Hypoxietoleranz der Nervenzellen. Dieser Selbstschutz der Nervenzelle stellt eine wichtige Grundlage für weitere Forschung dar, aus der zukünftig auch eine optimierte Schlaganfalltherapie entwickelt werden könnte.

Die molekularen Mechanismen der Zellregulation bei Sauerstoffmangel und ein veränderter Metabolismus spielen jedoch nicht nur beim Schlaganfall eine Rolle, sondern sind auch für die Tumorentstehung oder die Abwehr von Infektionen durch das Immunsystem von großer Bedeutung. So wird eine veränderte Expression von Hexokinase II beispielsweise auch für die hohe Glykolyserate maligner Tumore mitverantwortlich gemacht. Das Enzym Hexokinase II kann aber auch Zelltod verursachen, und zwar dann, wenn bei normalem Sauerstoffangebot ein Glukosemangel in der Zelle herrscht. Unsere Arbeit liefert damit einen wichtigen Baustein zum Verständnis des grundlegenden Mechanismus, wie die Regulation von Glukosemetabolismus und apoptotischen Prozessen zusammen hängt. Der Mechanismus, wie der Glukosemetabolismus den programmierten Zelltod regulieren kann, erweitert daher grundlegend das pathophysiologische Verständnis einer Vielzahl von Erkrankungen, und könnte daher einerseits zum Zellschutz beim Schlaganfall und andererseits zum gezielten Zelltod bei bösartigen Tumorerkrankungen genutzt werden.

## Paper of the Month 03/2012



### **Efficacy and tolerability of lasmiditan, a new oral 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist for the acute treatment of migraine: a phase II randomised, placebo-controlled, parallel-group dose ranging study.**

**M Färkkilä, HC Diener, G Géraud, M Láinez, J Schoenen, N Harner, A Pilgrim, U Reuter  
Lancet Neurol. 2012 Mar 27**

In der Akutbehandlung der Migräne stellen Triptane (5-HT<sub>1D/B</sub>-Rezeptoragonisten) seit ca. 20 Jahren den Goldstandard dar. Ihre vasokonstringierende Wirkung limitiert jedoch ihren Einsatz bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen. Weitere Nebenwirkungen (z.B. Myalgie) sowie ein unzureichender therapeutischer Effekt bei einer relevanten Anzahl vom Patienten zeigen einen Bedarf für alternative Substanzklassen zur Akutbehandlung der Migräne auf. Lasmiditan ist ein neuer selektiver 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoragonist ohne vasokonstringierende Eigenschaften in Surrogat Assays mit einem hohen prädiktiven Wert für das Verhalten humaner Koronararterien. Aufgrund der Lokalisation von 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren und der hohen Penetration in das ZNS ist von einem zentralen Wirkmechanismus von Lasmiditan auszugehen.

Diese Studie ist die erste Untersuchung eines hochselektiven oralen 5-HT<sub>1F</sub>-Agonisten ohne signifikante Affinität zu anderen Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>1B/D</sub>) in der Akutbehandlung der Migräne. Primäres Studienziel war eine dosisabhängige Verbesserung des Kopfschmerzes nach 2 h. Die Studie wurde multinational in einem placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Design durchgeführt. 305 Patienten erhielten Lasmiditan (50, 100, 200 oder 400 mg) und 86 Patienten Placebo. Es zeigte sich eine lineare Assoziation zwischen eingesetzter Lasmiditan-Dosierung und der Kopfschmerzverbesserung nach 2 h ( $p < 0.0001$ ). Jede Lasmiditan-Dosierung war Placebo signifikant überlegen ( $p < 0.05$ ). Bzgl. einer kompletten Schmerzfreiheit (2 h) waren die beiden höheren Lasmiditan-Dosierungen Placebo signifikant überlegen. Auch für weitere sek. Endpunkte zeigt Lasmiditan eine Überlegenheit, ebenso für die Verbesserung autonomer Symptome (Nausea/Phono- und Photophobie) nach 2 h. Die Nebenwirkungen von Lasmiditan stiegen mit zunehmender Dosierung an und waren zumeist ZNS-assoziiert. Schwere Nebenwirkungen (treatment emergent) wurden von 20 % (50 mg) - 44 % (400 mg) der Patienten berichtet (n=1 SAE) gegenüber 6 % bei Placebogabe. Auffällig waren Länder spezifische Unterschiede bzgl. der Häufigkeit und des Charakters der Nebenwirkungen. EKG und Labor zeigten keine Auffälligkeiten.

Die Studie zeigt, dass Lasmiditan eine effektive und dosisabhängig Wirkung in der Behandlung der akuten Migräne besitzt. Dieses Ergebnis wird unterstützt durch den positiven Einfluss von Lasmiditan auf Schmerzfreiheit, Schmerzstärke, autonome Symptome und die globale Zufriedenheit der Patienten. Typische Triptan Nebenwirkungen (Brustschmerz, Myalgien) wurden nach Lasmiditan nicht häufiger als nach Placeboeinnahme beobachtet. Die dosisabhängigen am häufigsten berichteten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen waren Schwindel und Benommenheit, die möglicherweise durch die Lokalisation von 5-HT<sub>1F</sub> Rezeptoren im Ncl. vestibularis lateralis bzw. Cerebellum bedingt sind.

Zusammengefasst zeigt die Studie, dass eine selektive Aktivierung von 5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptoren mit oralen Agonisten ohne vasokonstringierende Eigenschaften ein effektiver Mechanismus zur Akutbehandlung der Migräne ist. Darüber hinaus können wir feststellen, dass nicht-vaskuläre Mechanismen suffizient in der Behandlung der akuten Migräne sind. Unsere Resultate unterstützen die Hypothese der Migräne als neuronale Erkrankung.

Aus der Neurologischen Klinik haben L. Neeb, J. Hoffmann und H. Israel als Co-Investigator an dieser Studie teilgenommen.



Karen Gertz

## **Essential role of interleukin-6 in post-stroke angiogenesis.**

Gertz K\*, Kronenberg G\*, Kälin RE, Baldinger T, Werner C, Balkaya M, Eom GD, Hellmann-Regen J, Kröber J, Miller KR, Lindauer U, Laufs U, Dirnagl U, Heppner FL, Endres M., Brain. 2012 Apr 3.

Regenerative Vorgänge, wie Blutgefäßbildung (Angiogenese) oder die Analyse des funktionellen Defizits Wochen bis Monate nach einem Schlaganfall, wurden in der experimentellen Forschung bisher wenig untersucht. Ebenso wird der mögliche Nutzen oder Schaden durch inflammatorische Vorgänge nach Schlaganfall kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel des pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-6 der Einfluss inflammatorischer Vorgänge auf Angiogenese und Langzeiterholung nach Schlaganfall untersucht. IL-6-defiziente Mäuse zeigen ein vergrößertes Läsionsvolumen und schlechtere „performance“ in funktionellen Tests vier Wochen nach einem Schlaganfall. Dies korrelierte mit einer verminderten Dichte perfundierter Blutgefäße und vermindertem zerebralen Blutfluss in dem vom Schlaganfall geschädigten Hirnareal. Ursächlich hierfür sind die reduzierte genomische Aktivierung des Angiogenese-Netzwerkes und die verminderte Aktivierung von STAT3 in den IL-6-defizienten Mäusen nach Schlaganfall. Der Mangel an IL-6 und die reduzierte Aktivierung von mit Angiogenese assoziierten Genen konnte weder durch die Gabe von rekombinantem IL-6 noch durch Knochenmarkstransplantation ausgeglichen werden.

Kontrovers wird auch die Quelle des IL-6-Anstiegs, der systemisch nach Schlaganfall gemessen werden kann, diskutiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die ortständigen Zellen des Gehirns (Neurone, gliale Zellen) die Hauptquelle von IL-6 nach Schlaganfall darstellen und IL-6 in einer selbstinduzierenden Weise freisetzen. Versuche mit organotypischen Schnittkulturen beweisen, dass die IL-6-Produktion und systemische Freisetzung an die Zellinteraktion im Gewebeverband des Gehirns gebunden ist, denn die Behandlung von primären monozellulären Kulturen mittels Glukose-Sauerstoff-Entzug (OGD) führte zu keiner verstärkten Transkription von IL-6 mRNA.

Die Arbeit entstand in enger Kollaboration der Abteilung für Experimentelle Neurologie und dem Institut für Neuropathologie am CCM. Karen Gertz ist Fachärztin für Neurologie und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Neurologie. Golo Kronenberg ist Facharzt für Psychiatrie und Juniorprofessor der Klinik für Psychiatrie.

## Paper of the Month 05/2012



Golo Kronenberg

### **Exofocal Dopaminergic Degeneration as Antidepressant Target in Mouse Model of Poststroke Depression.**

**Kronenberg G\*, Balkaya M\*, Prinz V, Gertz K, Ji S, Kirste I, Heuser I, Kampmann B, Hellmann-Regen J, Gass P, Sohr R, Hellweg R, Waeber C, Juckel G, Hörtnagl H, Stumm R, Endres M.**

**Biol Psychiatry. 2012 Aug 15;72(4):273-81. Epub 2012 Mar 30.**

Die Entwicklung einer Depression nach einem Schlaganfall ist von hoher klinischer Relevanz. Depressive Syndrome treten nach einer cerebralen Ischämie nicht nur sehr häufig auf, sie beeinflussen auch den Behandlungsverlauf ungünstig, indem sie den Erfolg der Rehabilitation signifikant verschlechtern, die Lebensqualität beeinträchtigen, zu erhöhten Liegezeiten und schlussendlich zu einer erhöhten Mortalität führen. Die wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Thema „Poststroke Depression“ wird durch das Fehlen geeigneter tierexperimenteller Modelle sehr erschwert. Entsprechend sind insbesondere die neurobiologischen Mechanismen, die zur Entwicklung einer Depression nach einem Schlaganfall beitragen, bislang auf molekularer und zellulärer Ebene nur wenig untersucht. Umgekehrt sind auch die Effekte von gängigen Antidepressiva wie etwa den selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) nach einem Schlaganfall nur unzureichend charakterisiert.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass viele Wochen nach einer leichten linkshirnigen Ischämie, die durch Okklusion der A. cerebri media ausgelöst wird, Mäuse im Tierexperiment vermehrt depressive Verhaltensweisen wie beispielsweise Ängstlichkeit, Anhedonie und „despair“ aufweisen. Diese depressive Symptomatik steht in Zusammenhang mit Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem, insbesondere mit einem zeitverzögerten extrafokalen Verlust von dopaminergen Neuronen im Mittelhirn. Durch die Behandlung mit einem SSRI, welche erst mit einer Latenz von sieben Tagen nach der Ischämie begonnen wurde, ließ sich der depressive Phänotyp der Schlaganfallmäuse suffizient behandeln. Einhergehend damit wurde durch die antidepressive Behandlung auch der extrafokale Neuronenverlust attenuiert und sogar die Größe der primären Läsion war verkleinert. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen konzeptuell gut mit jüngsten klinischen Studien wie der FLAME-Studie überein (Chollet et al., Lancet Neurol, 2011), die nahelegen, dass die Gabe von Antidepressiva, die erst Tage nach dem Schlaganfall einsetzt, innerhalb eines verlängerten Zeitfensters noch durchaus therapeutisch wirksam ist.

Die Arbeit entstand in der Abteilung für Experimentelle Neurologie/CSB und wurde in enger Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern der psychiatrischen Kliniken und dem Institut für Pharmakologie der Charité durchgeführt. Golo Kronenberg ist Facharzt für Psychiatrie und Juniorprofessor. Mustafa Balkaya, M.Sc., arbeitet nach Abschluss seines PhD zwischenzeitlich als Postdoktorand an der Harvard Medical School in Boston.



## Paper of the Month 06/2012



Sabrina  
Lehmann

### **An unconventional role for miRNA: let-7 activates Toll-like receptor 7 and causes neurodegeneration.**

Lehmann SM, Krüger C, Park B, Derkow K, Rosenberger K, Baumgart J, Trimbuch T, Eom G, Hinz M, Kaul D, Habel P, Kälin R, Franzoni E, Rybak A, Nguyen D, Veh R, Ninnemann O, Peters O, Nitsch R, Heppner FL, Golenbock D, Schott E, Ploegh HL, Wulczyn FG, Lehnardt S

*Nat Neurosci.* 2012 May 20. doi: 10.1038/nn.3113. [Epub ahead of print]

Die Aktivierung angeborener Immunität erfolgt u.a. über Toll-like Rezeptoren (TLR), die Bestandteile von Pathogenen erkennen. Die Bindung dieser hochkonservierten Moleküle an den jeweiligen Rezeptor führt zur Aktivierung von Makrophagen und Mikroglia, die als Folge inflammatorische Zytokine sezernieren. Während der letzten Jahre wurde zunehmend deutlich, dass TLR nicht nur Pathogen-assoziierte, sondern auch wirtseigene Bestandteile erkennen. Es wird vermutet, dass solche Interaktionen eine Rolle bei neurodegenerativen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen des ZNS spielen. Die Identität der jeweiligen endogenen Liganden war bisher jedoch nicht bekannt.

miRNAs sind ubiquitär exprimierte Oligonukleotide (21-23 Nukleotide), die die Genexpression auf posttranskriptionaler Ebene regulieren. TLR7 war bisher als Rezeptor in Immunzellen beschrieben, der virale einzelsträngige RNA erkennt. Die Autoren haben mit Hilfe verschiedener Mausmodelle gezeigt, dass die miRNA let-7 TLR7 aktiviert, der nicht nur in Mikroglia, sondern auch in Neuronen nachgewiesen wurde. In seiner Funktion als endogenes Signalmolekül bindet extrazelluläres let-7 an TLR7 von Neuronen, die daraufhin über die Aktivierung von Caspase-3 in die Apoptose getrieben werden. Die geschädigten Neurone setzen wiederum let-7 in den Extrazellulärraum frei, sodass es zu einer weiteren Bindung an TLR7 benachbarter - bis dahin gesunder - Neurone kommen kann. Auf diese Weise weitet sich die initiale neuronale Schädigung aus. Passend zu diesen zellbiologischen Ereignissen wurden in Liquores von Patienten mit M. Alzheimer signifikant mehr let-7 Kopien nachgewiesen als in Liquores der Kontrollgruppen.

Die Autoren zeigen erstmals, dass miRNAs als Signalmoleküle wirken können und weisen TLR7 in Neuronen eine essentielle Rolle bei neurodegenerativen Prozessen zu.

Die Arbeit entstand in der Arbeitsgruppe Molekulare Neuroimmunologie, die von Seija Lehnardt geleitet wird, und in Kooperation mit verschiedenen Abteilungen der Charité, dem MDC und Forschungseinrichtungen in den USA. Sabrina Lehmann ist Doktorandin der Biologie in der AG Molekulare Neuroimmunologie.

## Paper of the Month 07/2012



Thomas Krause

### Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus

Krause T, Brunecker P, Pittl S, Taskin B, Laubisch D, Winter B, Lentza ME, Malzahn U, Villringer K, Villringer Jungehülsing GJ.

**J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Aug;83(8):776-84. doi: 10.1136/jnnp-2011-301936. Epub 2012 Jun 13.**

Thalamusinfarkte mit klinisch sensiblem Defizit führen in ca. 20% der Fälle zu einem chronischen zentralen Schmerzsyndrom (CPSP), das die Lebensqualität der Patienten signifikant beeinträchtigen kann. Es wird angenommen, dass eine Läsion des spino-thalamischen Traktes (STT) für den thalamischen CPSP notwendige Bedingung ist. Kontrovers diskutiert ist jedoch, in welchen thalamischen Kernen diese Afferenzen terminieren: So weisen Studien im Tiermodell dies einerseits für den Nucleus ventralis posterolateralis (VPL) nach, während in anderen der Nucleus ventralis medialis, pars posterior (VMpo) als wichtigster STT-Relay-Kern postuliert wird. Daran schließt sich die Frage an, ob sich das Läsionsmuster der thalamischen CPSP-Patienten genau in einem dieser Kerngebiete von den Läsionen der Patienten ohne Schmerzen unterscheidet. Wir haben daher Patienten mit Thalamusinfarkten und chronischem sensiblem Syndrom im MRT untersucht (1,5 und 3T), um die Läsionsmuster von Infarktpatienten mit CPSP (n=18) und ohne CPSP (Kontrollgruppe; n=12) zu vergleichen. Die hochaufgelösten T1-Aufnahmen wurden mit einem digitalisierten thalamischen Atlas ko-registriert, und die Infarktläsionen den Kerngebieten zugeordnet. Zwar wiesen die Läsionscluster beider Patientengruppen erwartungsgemäß deutliche Überlappungen auf, die Läsionen der Schmerzpatienten lagen jedoch insgesamt und insbesondere innerhalb des VPL signifikant weiter posterior, lateral und inferior als die der Kontrollen. Dies ist kongruent mit Daten aus dem Tiermodell, die gerade in diesem Subareal des VPL den überwiegenden Anteil der nozizeptiven STT-Afferenzen verorten. Der VMpo war in unseren Daten dagegen nur bei einem geringen Anteil der Schmerzpatienten (n=3) betroffen. Das hier nachgewiesene Läsionsmuster könnte in Zukunft dazu beitragen, Risikopatienten für die Entwicklung eines thalamischen CPSP zu identifizieren.

Thomas Krause ist Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik der Charité, CBF, und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Dr. Jan Jungehülsing. Die Arbeit entstand im Rahmen der Studie „Somatosensory Stroke“ des CSB, deren langfristiges Ziel die Etablierung bildgebender und klinischer Marker für die Früherkennung des CPSP ist.

## Paper of the Month 08/2012



Carsten Finke

Nazli Esfahani

### **Preservation of musical memory in an amnesic professional cellist.**

Finke C\*, Esfahani NE\* & Ploner CJ.  
Curr Biol. 2012 Aug 7;22(15):R591-2.

Musik kommt schon seit Beginn der Menschheitsgeschichte und in allen Kulturen eine enorme Bedeutung zu. Musik übernimmt insbesondere soziale Funktionen, z.B. für die Kommunikation, Kooperation und den Zusammenhalt von Gruppen. Ausgehend von der zentralen Bedeutung des medialen Temporallappens für semantisches und episodisches Gedächtnis wurde traditionell angenommen, dass auch das Musikgedächtnis auf dieser modalitätsübergreifenden Gedächtnisarchitektur beruht. In unserer Studie haben wir einen professionellen Cellisten untersucht, der infolge einer Herpes-Enzephalitis eine hochgradige antero- und retrograde Amnesie entwickelte. Der Patient konnte weder Faktenwissen abrufen (z.B. Komponisten, Musiker oder Bundeskanzler nennen; semantisches Gedächtnis) noch berufliche oder private Ereignisse aus seinem Leben berichten (episodisches Gedächtnis). Bildgebend fand sich eine beidseitige Schädigung des medialen Temporallappens. Weitere Untersuchungen zeigten überraschenderweise, dass sein Musikgedächtnis völlig intakt war. In drei auf sein prämorbid musikalisches Wissen zugeschnittenen Gedächtnisaufgaben, die das Erinnern bekannter klassischer Musikstücke und Erlernen neuer musikalischer Informationen erforderten, lag seine Leistung auf dem Niveau altersgemachter Streicher der Berliner Philharmoniker. Die Befunde legen nahe, dass das Musikgedächtnis unabhängig vom medialen Temporallappen organisiert sein könnte. Als mögliches neuronales Substrat kommt insbesondere der rechte Gyrus temporalis superior infrage. Diese Befunde lassen sich möglicherweise für die Rehabilitation von Patienten mit Gedächtnisstörungen bei Erkrankungen des medialen Temporallappens, z.B. dem M. Alzheimer, nutzen. So könnte intaktes Musikgedächtnis bei diesen Patienten helfen, Informationen aus anderen Gedächtnisdomänen zu evozieren.

Dr. Carsten Finke und Nazli E. Esfahani sind Ärzte und Mitarbeiter der Klinik für Neurologie, AG Brain & Behavior, Prof. Christoph J. Ploner.

## Paper of the Month 09/2012



Wolfram Doehner

### Elevated Plasma Levels of Neuropeptide Proenkephalin A Predict Mortality and Functional Outcome in Ischemic Stroke

Doehner W, von Haehling S, Suhr J, Ebner N, Schuster A, Nagel E, Melms A, Wurster T, Stellos K, Gawaz M, Bigalke B. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jul 24;60(4):346-54.

Biomarker sind zunehmend ein fester Bestandteil moderner Leitlinien für schnelle diagnostische Entscheidungen, Therapieabläufe und Prognosebewertung, was vor allem bei Notfallpatienten mit z.B. einem akuten Herzinfarkt oft entscheidend ist. Leider verfügen wir für Patienten mit akutem Schlaganfall bisher nicht über ein vergleichbares Arsenal an Biomarker-gestützter Diagnostik. Die aktuellen Leitlinien für Schlaganfalldiagnostik und -therapie bieten keine Empfehlungen für die Anwendung von Biomarkern für prognostische oder diagnostische Entscheidungen. Einige vielversprechende Kandidaten sind derzeit in der klinischen Erprobung.

In unserer Studie wurden zwei potentielle Kandidaten für Biomarker untersucht: Proenkephalin A (PENK-A) und Protachykinin A (PTA). Beides sind Fragmente der biologisch noch inaktiven Vorläuferpeptide des Neuropeptides Enkephalin bzw. des Neuropeptides Substanz P. Die Fragmente der Vorläuferpeptide weisen im Gegensatz zu den kurzlebigen biologisch aktiven Neuropeptiden eine hohe Stabilität und robuste Messbarkeit auf und zeigen damit sehr gute Eigenschaften eines potentiellen Biomarkers. Neuere Studien haben gezeigt, dass PENK-A und PTA mit die höchsten bekannten Gradienten über der Blut-Hirn-Schranke aufweisen.

In der Studie wurden prospektiv 189 konsekutive Patienten eingeschlossen, die mit Verdacht auf einen frischen Schlaganfall in der Notaufnahme eines universitären Krankenhauses behandelt wurden. Die mittlere Dauer von Symptombeginn bis Aufnahme war 4,5 h. Die Patienten wurden im Verlauf unterteilt nach gesichertem Schlaganfall, transitorischischämischer Attacke (TIA) und nicht-ischämischem Ereignis („strokemimic“). Das Outcome nach 3 Monaten wurde bestimmt hinsichtlich Mortalität und kombiniertem Endpunkt aus Mortalität, erneutem Schlaganfall und Myokardinfarkt (MACCE) sowie für funktionelles Outcome (modified Rankin Scale, mRS).

Es konnte gezeigt werden, dass PENK-A signifikant erhöht ist bei Patienten mit Schlaganfall gegenüber Patienten mit TIA und strokemimics und mit dem Schweregrad des Schlaganfalls (nach NIHSS) und der zerebralen Defektgröße (im CCT) korreliert. Erhöhte PENK-A Werte waren prädiktiv für beide Endpunkte (Mortalität und composite mortalität + MACCE) sowohl in der univariaten Cox-Analyse als auch nach multivariater Adjustierung für Alter, NIHSS und Defektgröße. Im Gegensatz zu PENK-A konnten keine vergleichbaren Ergebnisse für PTA gezeigt werden. Die Reclassificationsanalyse (NRI) zeigte einen zusätzlichen Wert der PENK-A Bestimmung von 20% (Mortalität) und 29% (composite EP) gegenüber der klinischen Bewertung mittels Essener stroke risk score. Erhöhte PENK-A Spiegel waren ebenfalls assoziiert mitschlechterem funktionellen Outcome (mRS  $\geq 3$ ).

Zusammengefasst zeigt die Untersuchung, dass PENK-A (nicht dagegen PTA) mit dem Ausmaß des Schlaganfalls, dem Grad der funktionellen Schädigung und dem Outcome der Patienten assoziiert ist. Der Stellenwert von PENK-A als potentieller Biomarker bei Patienten mit Schlaganfall sollte in weiteren Studien untersucht werden.

## Paper of the Month 10/2012



Vieri Failli

Marcel Kopp

### Functional neurological recovery after spinal cord injury is impaired in patients with infections

Failli V\*, Kopp MA\*, Gericke C\*, Martus P, Klingbeil S, Brommer B, Laginha I, Chen Y, Devivo MJ, Dirnagl U, Schwab JM.

Brain. 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]

\*These Authors contributed equally to this work

Infektionen sind eine der häufigsten Komplikationen nach Verletzungen des Rückenmarks. Neben der Tatsache, dass Infektionen die Haupttodesursache nach einer Querschnittlähmung darstellen, gibt es experimentell und klinisch Hinweise für verstärkten Sekundärschaden und schlechtere neurologische Erholung nach Verletzungen des ZNS im Zusammenhang mit Infektionen.

In dieser Arbeit untersuchten wir die Hypothese, dass Pneumonien und postoperative Wundinfektionen nach akuter Querschnittlähmung ein unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere neurologische Erholung sind. Aus der prospektiven *National Spinal Cord Injury Database* (USA) wurden aus 24762 systematisch überprüften Datensätzen 1436 Datensätze von Patienten mit motorisch kompletter Querschnittlähmung *ASIA impairment scale* (AIS) A und B ausgewertet. Ein Jahr nach Verletzung zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit Infektionen eine signifikant geringere Rate von Konversionen zu einem leichteren Schweregrad der Querschnittlähmung verglichen mit der Gruppe ohne Infektionen (um bis zu 18% verringerte AIS-Konversionsrate). Zusätzlich war die Erholung motorischer Funktion (*ASIA motor score*) in der Gruppe mit Infektionen um bis zu 64% geringer als in der Kontrollgruppe. Die Assoziation von Infektionen mit einer verschlechterten neurologischen Erholung (Odds Ratio 1,89 für fehlende AIS-Konversion) konnte anhand von multiplen Regressionsmodellen als unabhängig von der Höhe oder Schwere der Rückenmarkverletzung sowie unabhängig von mechanischer Beatmung dargestellt werden. Im Hinblick auf das nach Rückenmarkverletzung beobachtete Immunsuppressionssyndrom ist die effektive Prävention und Behandlung von Infektionen nach Querschnittlähmung ein klinisch umsetzbarer und überprüfbarer Therapieansatz, der neben verringerter Sterblichkeit auch ein verbessertes Rehabilitationsergebnis zum Ziel hat.

Die Arbeit entstand aus einem Kooperationsprojekt zwischen der AG *Spinal Cord Injury Research* der Experimentellen Neurologie, dem *Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie* der Charité und dem *National Spinal Cord Injury Statistical Center*, University of Alabama at Birmingham, USA.

## Paper of the Month 11/2012



Antje Kraft

### **Neurological and neuropsychological characteristics of occipital, occipito-temporal and occipito-parietal infarction.**

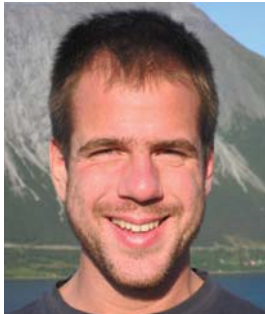
Kraft A, Grimsen C, Kehrer S, Bahnemann M, Spang K, Prass M, Irlbacher K, Köhnlein M, Lipfert A, Brunner F, Kastrup A, Fahle M, Brandt SA. *Cortex*. 2012 Oct 27.

Neuropsychologische Defizite nach Infarkten im Bereich des okzipitalen Kortex wurden sehr häufig in Einzelfallstudien oder Studien mit kleiner Patientenzahl beschrieben. Eine exakte Korrelation von neuropsychologischen Defiziten mit spezifischen anatomischen Regionen erfolgte nur selten. Unsere Studie beschreibt die neurologischen und neuropsychologischen Defizite bei einer großen Gruppe von 128 Schlaganfallpatienten mit Läsionen im okzipitalen, okzipito-temporalen und okzipito-parietalen Bereich. Bei 61 der Patienten wurde eine symptomorientierte voxelbasierte statistische Läsionsanalyse durchgeführt, wobei die Läsionen für jeden einzelnen Patienten auf einer anatomischen MRT-Aufnahme eingezeichnet und die Verhaltensdaten der Patienten mit und ohne Läsion pro Voxel miteinander verglichen wurden. Die hohe Fallzahl konnte durch eine vierjährige Kooperation mit der AG von Prof. Manfred Fahle (Humanbiologie, Universität Bremen) realisiert werden.

Neben Gesichtsfeldausfällen und der Wahrnehmung von Phosphenen berichteten die Patienten häufig Wortfindungsstörungen, Lesestörungen und Gedächtnisdefizite. Visuelle Teilleistungsstörungen im Bereich des Farb- und Bewegungssehens oder der Gesichtererkennung wurden dagegen nur sehr selten berichtet. Die häufig auftretenden visuellen und Gedächtnisdefizite ließen sich durch einfache klinische und neuropsychologische Tests validieren. Während Gesichtsfelddefekte, Lesestörungen und die Wahrnehmung von Phosphenen vor allem mit einer Läsion des Sulcus calcarinus korrelierten, waren Wortfindungsstörungen und Gedächtnisstörungen mit Läsionen des inferioren okzipitalen Gyrus, lingualen Gyrus, des Hippocampus und Läsionen der weißen Substanz verbunden.

Die Arbeit entstand als DFG-geförderte Kooperationsprojekt zwischen der AG von Prof. Stephan Brandt der Charité und der AG von Prof. Manfred Fahle der Universität Bremen.

## Paper of the Month 12/2012



Joachim E. Weber

### **Prehospital thrombolysis in acute stroke: Results of the PHANTOM-S pilot study.**

**Weber JE, Ebinger M, Rozanski M, Waldschmidt C, Wendt M, Winter B, Kellner P, Baumann A, Fiebach JB, Villringer K, Kaczmarek S, Endres M, Audebert HJ, for the STEMO-consortium**

**Neurology 2012 Dez 5; [Epub ahead of print]**

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte im Hinblick auf die rasche Behandlung von Patienten mit einem akuten ischämischen Hirninfarkt (AIS) erreicht werden, wobei der Schwerpunkt der Forschung auf der Verbesserung intrahospitaler Abläufe lag. Die Verlegung der bislang in der Rettungsstelle durchgeführten Diagnostik mit konsekutiv möglicher Lysetherapie in die prähospitaler Notfallversorgung hingegen eröffnet neue Möglichkeiten für die medizinische Behandlung und Forschung.

Um eine adäquate prähospitaler Versorgung von Patienten mit einem akuten Schlaganfall zu erreichen, wurde im Vorfeld der Studie ein Rettungsfahrzeug (STEMO [stroke emergency mobile unit]) konzipiert, welches mit einem CT-Scanner, Point-of-Care Labor sowie einer telemedizinischen Infrastruktur ausgestattet ist und zudem die Möglichkeit des Patiententransportes mit allen im Rettungsdienst notwendigen Optionen bietet. Die Alarmierung des STEMO erfolgte mit Hilfe eines gemeinsam mit der Berliner Feuerwehr entwickelten Triage-Algorithmus.

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einer Pilotphase die Umsetzbarkeit des Projektes sowie die Sicherheit der Patientenbehandlung zu untersuchen. Gleichzeitig konnten erste Hinweise bezüglich der Zielgröße alarm-to-needle-time gesammelt werden. Innerhalb von 52 Tagen gab es 152 Patientenkontakte mit STEMO, hiervon konnten 77 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. 45 (58%) dieser Patienten hatten ein AIS, 23 (51%) der Patienten mit AIS konnten mit tPA behandelt werden. Die Zeit zwischen Alarm und Behandlungsbeginn mit tPA betrug 58 [50-63] Minuten verglichen mit 92 [79-112] Minuten in einer 50 Patienten umfassenden intrahospital behandelten Patientengruppe. Die Komplikationsrate nach Lysetherapie blieb innerhalb des erwarteten Bereiches, d.h. vergleichbar mit den Komplikationsraten in Stroke Units. Während der Pilotphase gab es eine Fehlfunktion des CT-Scanners sowie zweimal Verzögerungen durch die telemedizinische Bildübertragung.

Zusammenfassend konnte im Rahmen der Studie gezeigt werden, dass die prähospitaler Versorgung von Schlaganfallpatienten im STEMO umsetzbar ist. Im Rahmen der Pilotphase zeigten sich keine Hinweise auf kritische Sicherheitsmängel. Zwar sind die untersuchten Patientenzahlen zu gering für eine statistisch belastbare Auswertung, die Zahlen geben jedoch zumindest einen ersten Hinweis darauf, dass die Behandlung von Patienten mit einem AIS verglichen mit der intrahospitaler Versorgung deutlich beschleunigt werden konnte.