

# Paper of the Month

01/2013 - 12/2013

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



Paper of the Month 01/2013 - 12/2013 - Table of Content

Month	Title & Journal	Author	Page
01/2013	NMDA receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. Annals of Neurology 2012; 72(6):902-11.	Prüss et al.	4
02/2013	Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial. European Heart Journal (2013) 34, 268-277	Doehner et al.	5
03/2013	Propagation of Cortical Spreading Depolarization in the Human Cortex after Malignant Stroke. Neurology. 2013 Mar 19;80(12):1095-1102.	Woitzik et al.	6
04/2013	Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions. Stroke. 2013;44(4):1043-48	Albach et al.	7
05/2013	Functional and structural brain changes in anti-NMDAR encephalitis. Annals of Neurology. 2013 May 20. doi: 10.1002/ana.23932	Finke et al.	8
06/2013	Differential Effects of Dual and Unihemispheric Motor Cortex Stimulation in Older Adults. J Neurosci. 2013 May 22;33(21):9176-83	Lindenberg et al.	9
07/2013	Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2013; 81, 379-82.	Kunte et al.	10
08/2013	Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults Cerebral Cortex. 2013 June 24 .doi:10.1093/cercor/bht163	Witte et al.	11
09/2013	Neuropsychological Effects of MRI-Detected Brain Lesions after Left Atrial Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Long Term Results of the MACPAF Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Aug 29. [Epub]	Herm et al.	12
10/2013	Single-cell resolution mapping of neuronal damage in acute focal cerebral ischemia using thallium autometallography J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Oct	Stöber et al.	13
11/2013	Intact Lexicon Running Slowly - Prolonged Response Latencies in Patients with Subthalamic DBS and Verbal Fluency Deficits PLoS One. 2013 Nov 13;8(11)	Ehlen et al.	14
12/2013	Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors. Neurology 2013; 81: 2.128-2.133.	Senf et al.	15

## Paper of the Month 01/2013



Harald Prüß

Carsten Finke

### **NMDA receptor antibodies in herpes simplex encephalitis.**

Prüss H\*, Finke C\*, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. \* contributed equally  
*Annals of Neurology* 2012; 72(6):902-11.

Durch Herpes-Viren verursachte Hirnentzündungen bilden die häufigste Form einer schweren Enzephalitis, die trotz antiviraler Therapie auch in der westlichen Welt tödlich verlaufen kann. Seit längerem gibt es Hinweise, dass nicht nur das Herpes-simplex-Virus selbst für die Hirnschädigung verantwortlich ist, sondern dass auch autoimmunologische Mechanismen eine Rolle spielen könnten. Dafür sprechen Beobachtungen, dass Kortisonpräparate trotz einer starken immunsuppressiven Wirkung in einigen Krankheitsfällen zu einer Besserung des Verlaufs führten.

Auf den neurologischen Stationen der Charité werden jedes Jahr Patienten mit einer Herpes-simplex-Enzephalitis behandelt. Um mögliche Autoimmun-Mechanismen näher zu untersuchen, haben die Autoren Blut und Liquor von 44 Patienten auf das Vorhandensein von Auto-Antikörpern gegen so genannte NMDA-Rezeptoren untersucht. Diese Antikörper wurden kürzlich als Ursache einer schweren autoimmunologischen Hirnentzündung beschrieben, bei der junge Patienten psychotische Störungen, epileptische Anfälle, Bewegungs- und Bewusstseinsstörungen entwickeln - Symptome, die auch viele Patienten mit einer Herpes-Enzephalitis haben. In der Tat wurden bei 30% der Betroffenen NMDA-Rezeptor-Antikörper nachgewiesen. Darüber hinaus wurde experimentell gezeigt, dass die aus dem Blut gewonnenen Antikörper in Nervenzell-Kulturen zu einem Verschwinden der NMDA-Rezeptoren und weiterer synaptischer Eiweiße führten.

Auf der Basis dieser Studie ist anzunehmen, dass die Auto-Antikörper im menschlichen Gehirn bei bis zu einem Drittel der Patienten für zusätzliche neuronale Schäden verantwortlich sein könnten. Laufende Studien werden zeigen, ob diese Antikörper Symptome verursachen, die als Folge der Hirnentzündung auftreten, z.B. spätere Bewegungsstörungen (Choreoathetose) oder epileptische Anfälle ohne Nachweis von Viruspartikeln. Durch eine Immuntherapie kann sich in diesen Fällen ein kausaler Therapieansatz ergeben.

PD Dr. Harald Prüß und Dr. Carsten Finke sind Assistenzärzte und wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik für Neurologie.

## Paper of the Month 02/2013



Wolfram Doehner



Heinrich Audebert

**Overweight and obesity are associated with improved survival, functional outcome, and stroke recurrence after acute stroke or transient ischaemic attack: observations from the TEMPiS trial**  
Wolfram Doehner, Johannes Schenkel, Stefan D. Anker, Jochen Springer, and Heinrich J. Audebert, *European Heart Journal* (2013) 34, 268-277

Patienten mit Übergewicht oder Fettleibigkeit sterben infolge eines Schlaganfalls seltener als Normalgewichtige, auch die funktionelle Einschränkung nach einem Schlaganfall ist geringer und eine betreute Versorgung ist weniger oft erforderlich. Dieser scheinbar widersprüchliche Zusammenhang, auch Obesity Paradox genannt, wurde in der Vergangenheit bereits bei anderen chronischen Erkrankungen beobachtet. Die vorliegende Studie zeigt, dass das Obesity Paradox bei Schlaganfall ebenfalls zutrifft, wobei es erstmalig neben der Mortalität auch für Morbiditäts-Endpunkte beschrieben wird.

Die Untersuchung ist eine post-hoc Analyse des TEMPiS-Projektes (PI Prof. Audebert), einer multizentrischen Studie mit Vergleich der Behandlung auf einer telemedizinisch unterstützten Schlaganfalleinheit mit der Standardbehandlung bei akutem Schlaganfall oder TIA. Die Patienten (n=1521) wurden nach dem Body Mass Index (BMI) kategorisiert als untergewichtig ( $<18,5\text{kg/m}^2$ ), normalgewichtig (18,5-25) übergewichtig (25-30) leicht adipös (30-35), und höhergradig adipös ( $>35\text{kg/m}^2$ ). Endpunkte bei 30 Monaten Follow-up waren Gesamtsterblichkeit, Unterbringung in einer medizinischen- oder Pflegeeinrichtung, und höhergradige Behinderung (mRS $>3$ , BI $<60$ ) und erneuter Schlaganfall. Für alle Endpunkte wurde eine Abnahme der Ereignisrate mit steigendem BMI beobachtet. In der Analyse wurde für alle verfügbaren Co-variablen adjustiert: Alter, Geschlecht, Partnerschaftsstatus, Wohnungsstatus, Schweregrad des Schlaganfalls, Co-Morbiditäten (DM, Hypertonie, HLP, vorheriger Schlaganfall, Vorhofflimmern, weitere kardiovaskuläre Kh) und Schlaganfall-ätiologie.

Diese Erkenntnisse wecken Zweifel, ob die aktuellen Leitlinienempfehlungen der großen Gesellschaften (ESO, AHA, GDN) berechtigt sind, die nach Schlaganfall eine Gewichtsreduktion empfehlen. Diese Empfehlungen basieren allerdings auf Expertenmeinung (Evidenzgrad C) mit Übertragung von Erkenntnissen aus der Primärprävention. Prospektive Daten zum Einfluß einer Gewichtsveränderung sind bisher nicht verfügbar. Im Rahmen mehrerer Studien (BoSSS, INSPIRE, Stroke Unit+) wird am CSB aber an dieser Fragestellung gearbeitet.

Professor Audebert ist ärztlicher Leiter der Klinik für Neurologie am CBF und PI der prospektiven Vergleichsstudien INSPIRE-TMS (unterstützte Sekundärprävention) und Stroke-Einsatz-Mobil (STEMO)

Professor Döhner ist Leiter der AG Interdisziplinäre Schlaganfallforschung am CSB und PI der prospektiven BoSS Studie.

## Paper of the Month 03/2013



Johannes Woitzik

### Propagation of Cortical Spreading Depolarization in the Human Cortex after Malignant Stroke.

Woitzik J, Hecht N, Pinczolits A, Sandow N, Major S, Winkler MKL, Weber-Carstens S, Dohmen C, Graf R, Strong AJ, Dreier JP, Vajkoczy P.

Neurology. 2013 Mar 19;80(12):1095-1102.

Bei Patienten mit akuter cerebraler Schädigung treten Spreading Depolarizations in hoher Inzidenz auf und sind mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet. Experimentell konnte gezeigt werden, dass Spreading Depolarizations über eine inverse hämodynamische Kopplung mit einer Infarktprogression assoziiert sein können. Inwiefern Spreading Depolarizations im Periinfarktgewebe bei Patienten mit malignem Schlaganfall an bestimmte hämodynamische Antworten gekoppelt sind, wurde bislang nicht untersucht. In unserer Studie haben wir intraoperativ Laser-Speckle-Kontrastuntersuchungen durchgeführt, um die Ausbreitung von Spreading Depolarizations und deren hämo-dynamische Kopplung bei Patienten mit malignem Schlaganfall zu untersuchen. Weiterhin wurde während der postoperativen Phase das Auftreten von Spreading Depolarizations mittels subduralen Streifen-elektroden untersucht und mit einer möglichen verzögerten Infarkt-progressions anhand von seriellen MRT-Untersuchungen abgeglichen. Bei 7 von 20 Patienten traten 19 Spreading Depolarizations innerhalb unserer 20-minütigen Beobachtungsperiode auf. 13 dieser Spreading Depolarization waren mit einem Blutflussanstieg, 2 mit einer biphasischen Blutflussantwort und 4 mit einer inversen Blutflusskopplung vergesellschaftet. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit lag zwischen 1,7 und 9,2 mm/min und die Ausbreitungsfläche betrug zwischen 0,1 und 4,8 cm<sup>2</sup>. Während der postoperativen Aufzeichnungszeit traten im Mittel 56 +/- 82 Spreading Depolarizations pro Patient auf. In 5 von 7 Patienten konnte eine mittlere Infarktprogression von 30 +/- 13 cm<sup>3</sup> verzeichnet werden. Zusammengefasst konnten wir zum ersten Mal die zeitliche und räumliche Ausbreitung von Spreading Depolarizations am humanen cerebralen Kortex und deren hämo-dynamische Kopplung zeigen. Unsere Daten lassen vermuten, dass Spreading Depolarizations mit protektiven als auch schädigenden hämo-dynamischen Kopplungen vergesellschaftet sind.

Die Arbeit entstand als Kooperationsprojekt der COSBID-Forschungs-gruppe.

## Paper of the Month 04/2013



Fredrik Albach



Christian Nolte

**Complete early reversal of diffusion-weighted imaging hyperintensities after ischemic stroke is mainly limited to small embolic lesions**

**Albach FN, Brunecker P, Usnich T, Villringer K, Ebinger M, Fiebach JB, Nolte CH. Stroke. 2013;44(4):1043-48**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die sensitivste Methode um am Patienten Infarktwachstum zu beschreiben. Das durch die diffusions-gewichtete MRT (DWI) hyperintens dargestellte Areal wird üblicherweise als Korrelat des irreversibel geschädigten Infarktgewebes angesehen („Infarkt-kern“). Tierstudien und kombinierte PET/MRT-Studien legen jedoch eine potentielle Reversibilität der Beeinträchtigung des hyperintens dargestellten Gewebes nahe und auch beim Menschen wurde in Einzelfällen eine voll-ständige Rückbildung berichtet Dies hinterfragt die Annahme eines irreversibel geschädigten Infarktkerns.

Wie häufig das Phänomen der frühen Reversibilität von DWI-Hyperintensitäten beim Menschen ist und mit welchen Eigenschaften es assoziiert ist, wurde in diesem Teil der 1000+ Studie erstmals untersucht.

Dazu wurden Patienten mit akutem (<24h) ischämischen Schlaganfall an drei Zeitpunkten innerhalb einer Woche untersucht. Bei 24% der 153 Patienten bildete sich mindestens eine DWI-Hyperintensität innerhalb der ersten Woche vollständig zurück. 16% der 611 initialen DWI-Hyperintensitäten waren komplett reversibel. Die Rückbildung war jedoch auf kleine Hyperintensitäten beschränkt. Nur bei 2% der Patienten waren alle initialen Hyperintensitäten reversibel. Lediglich bei 13% der reversiblen DWI-Hyperintensitäten wurden bleibende korrelierende FLAIR-Läsionen gesehen.

Reversible Hyperintensitäten traten am häufigsten bei embolischen Schlaganfällen mit multiplen initialen Läsionen auf. 59% der Patienten mit reversiblen Hyperintensitäten hatten auch zusätzliche neue Läsionen innerhalb der ersten Woche. Beide Phänomene könnten Ausdruck eines mehrzeitigen embolischen Infarktgeschehens sein.

Zusammenfassend ist eine frühe Reversibilität von DWI-Hyperintensitäten kein seltenes Phänomen. Es ist aber auf kleine Läsionen begrenzt. Diese Ergebnisse können helfen, die Pathophysiologie und den Zeitverlauf der Korrelate in der Bildgebung beim ischämischen Schlaganfall besser zu verstehen.

Fredrik Albach ist Doktorand bei PD Dr. Christian Nolte und PD Dr. Jochen Fiebach. PD Dr. Christian Nolte ist Oberarzt am CBF und Leiter der AG Klinische Schlaganfallforschung.

## Paper of the Month 05/2013



Carsten Finke

### Functional and structural brain changes in anti-NMDAR encephalitis.

Finke C, Kopp UA, Scheel M, Pech LM, Soemmer C, Schlichting J, Leyboldt F, Brandt AU, Wuerfel J, Probst C, Ploner CJ, Prüss H\*, Paul F\*. \*equal contribution  
Annals of Neurology. 2013 May 20. doi:  
10.1002/ana.23932

Die anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDARE) ist eine autoimmunvermittelte Enzephalitis mit charakteristischem klinischen Bild mit Gedächtnisstörungen, Verhaltensänderungen und psychotischen Symptomen, die häufig von epileptischen Anfällen, orofazialen Dyskinesien, autonomer Dysregulation und Hypoventilation gefolgt werden und dann eine neurologische Intensivtherapie erforderlich machen. Trotz dieser teilweise schweren klinischen Verläufe bleibt das zerebrale Routine-MRT in der Regel unauffällig bzw. zeigt nur sehr geringe und unspezifische Veränderungen.

Die Autoren haben daher 24 NMDARE-Patienten und 24 Kontrollprobanden einer erweiterten MRT-Diagnostik und einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik unterzogen. Eine Analyse der funktionellen Konnektivität mittels resting state-MRT zeigte dabei eine deutlich reduzierte funktionelle Konnektivität des Hippocampus beidseits mit dem Default-mode-Netzwerk, die die individuelle Gedächtnisleistung prädizierte. Dieser Befund steht im Einklang mit der Beobachtung, dass sich die höchste NMDAR-Dichte in der CA1-Region des Hippocampus findet und legt nahe, dass eine Dysfunktion hippocampaler NMDA-Rezeptoren (NMDAR) ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus der NMDARE ist. Bei den Patienten fand sich darüber hinaus eine ausgedehnte Störung der Integrität der weißen Substanz, die mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte. Zusammenfassend erklären diese Befunde somit einen Teil der bisher bestehenden kliniko-radiologischen Diskrepanz und tragen zum pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung bei. In Receiver Operator Characteristic-Analysen diskriminierten darüber hinaus verschiedene Bildgebungsparameter zuverlässig zwischen Patienten und Kontrollen, so dass die verwendeten Methoden in Zukunft zur Diagnose und zum Therapie-monitoring der NMDARE beitragen könnten.

Dr. Carsten Finke ist Assistenzarzt und wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik für Neurologie.



## Paper of the Month 06/2013



R. Lindenberg

L. Nachtigall

A. Flöel

### Differential Effects of Dual and Unihemispheric Motor Cortex Stimulation in Older Adults

Lindenberg R\*, Nachtigall L\*, Meinzer M, Sieg MM, Flöel A. \*equal contribution  
*J Neurosci.* 2013 May 22;33(21):9176-83

Mittels transcranieller Gleichstrom-stimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) kann corticale Erregbarkeit nicht-invasiv moduliert werden. In Abhängigkeit der Polarität kommt es hierbei z.B. im primären Motorcortex (M1) zu transienter Steigerung der Exzitabilität durch anodale tDCS und Verminderung der Exzitabilität durch cathodale tDCS. In Vorstudien zeigte sich ferner, dass neben diesen unihemisphärischen Stimulationsansätzen auch bihemisphärische tDCS („dual“) bei gesunden Probanden und Patienten nach Hirninfarkt einen positiven Einfluss auf motorisches Lernen bzw. Rehabilitation motorischer Funktionen hat. Die Wirkweise dualer tDCS ist bislang jedoch nur unzureichend verstanden. Daher untersuchten wir in der vorliegenden Studie den Einfluss dualer tDCS auf funktionelle Netzwerke (resting state-fMRT), aufgabenspezifische Aktivierungen (fMRT) und deren Zusammenhang mit strukturellen Charakteristika motorischer Bahnen (DTI). 20 Probanden wurden in einem 3T-MRT gescannt, während mittels cross over-Design duale, anodale und Schein-tDCS verglichen wurden. Duale und anodale tDCS verursachten im Vergleich zur Scheinstimulation gleichsinnige Veränderungen in verschiedenen Knotenpunkten multimodaler Netzwerke. Duale tDCS führte darüber hinaus zu einer Konnektivitätszunahme im linken dorsalen posterioren Cingulum. Die aufgabenspezifische fMRT wies eine Steigerung der Aktivierung bihemisphärischer M1 unter dualer tDCS und die Korrelation der Aktivierung mit mikrostrukturellen Parametern transcallosaler Motortrakte nach. Zusammenfassend legen die Ergebnisse nahe, dass sich die Wirkung dualer tDCS nicht durch rein additive Effekte anodaler und simultaner cathodaler Stimulation erklären lässt, sondern durch synergistische Modulation bihemisphärischer motorischer Netzwerke bedingt ist. Das Verständnis des Wirkmechanismus dualer M1-Stimulation hilft bei der Planung künftiger Interventionsstudien und fördert die Entwicklung spezifischer Stimulationsansätze für individuelle Patienten.

Die Arbeit entstand in der AG Kognitive Neurologie (Leitung: Agnes Flöel). Laura Nachtigall ist Doktorandin, Robert Lindenberg ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der AG und Assistenzarzt an der Neurologischen Klinik.

## Paper of the Month 07/2013



Hagen Kunte



Felix Schmidt

### **Olfactory dysfunction in patients with idiopathic intracranial hypertension.**

**Kunte, H., Schmidt, F., Kronenberg, G., Hoffmann, J., Schmidt, C., Harms, L., and Goektas, O. Neurology. 2013; 81, 379-82.**

Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) gehört zu den Kopfschmerz-erkrankungen, deren Hauptmerkmal ein erhöhter Liquordruck ist. Typischerweise zeigen Betroffene Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Sehstörungen bei Stauungspapille.

Ausgehend von der Hypothese, dass ein erhöhter Liquordruck das Riechsystem schädigt, konnten wir bereits im vergangenen Jahr mittels MRT und einer speziellen Oberflächenspule strukturelle Auffälligkeiten olfaktorischer Strukturen bei Patienten mit IIH nachweisen (Schmidt et al., 2012, PLoS One). Darauf aufbauend beschreibt die aktuelle Arbeit nun die Ergebnisse der Olfaktometrie.

Bei akut an einer IIH erkrankten Patienten wurde ein signifikant schlechteres Riechvermögen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt. 80% der Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als drei Monaten bzw. einer klinischen Verschlechterung innerhalb dieses Zeitraumes zeigten ein unterdurchschnittliches Riechvermögen. Damit liegt die Riechstörung im Akutstadium der IIH in etwa in derselben Häufigkeit vor wie eine Sehstörung. Berücksichtigt man, dass IIH-Patienten bereits unter Übergewicht, chronischen Kopfschmerzen und Sehstörungen leiden, wird eine zusätzlich vorhandene Einschränkung der Riechfunktion zu einem weiteren Faktor, der die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich einschränkt.

Dr. Hagen Kunte ist wissenschaftlicher Mitarbeiter und Arzt in der AG Klinische Neuroimmunologie. Kürzlich erfolgte die Zustimmung zur Eröffnung seines Habilitationsverfahrens. Dr. Felix Schmidt ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Neurologie am Standort Mitte und hat bedeutend zur Publikation beigetragen.

## Paper of the Month 08/2013



Veronica Witte



Lucia Kerti



Agnes Flöel

### Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults

Witte AV\*, Kerti L\*, Hermannstädter HM,  
Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt P,  
Hahn A, Flöel A. \*equal contribution

**Cerebral Cortex. 2013 June 24 .doi:10.1093/cercor/bht163**

Tierexperimentelle und epidemiologische Studien beim Menschen legen nahe, dass eine erhöhte Zufuhr von Omega-3 (O-3) Fettsäuren, insbesondere Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), positiven Einfluss auf die Funktion und Struktur des Gehirns hat. Ob und inwiefern eine O-3 Supplementierung die Kognition im Alter beeinflussen kann, wird jedoch noch kontrovers diskutiert. In unsere Studie wurden 65 gesunde ältere Probanden eingeschlossen und in 2 Gruppen randomisiert. Die Teilnehmer wurden vor und nach 26-wöchiger Einnahme von O-3-Kapseln (2g/Tag) bzw. Placebokapseln neuropsychologisch getestet und erhielten strukturelle Bildgebung des Gehirns mittels 3T-MRT. Außerdem wurden Glukose- und Lipidstoffwechsel, inflammatorische Marker, Neurotrophine und der Omega-3-Index (prozentualer Anteil EPA/DHA der Erythrozytenmembranen) im Blut bestimmt, sowie als Surrogatmarker für Atherosklerose die Intima-Media-Dicke (IMT) gemessen. Nach der Intervention zeigten die Teilnehmer der O-3 Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant verbesserte Leistungen in Tests zu Exekutivfunktionen. Longitudinale computergestützte Auswertungen der grauen und weißen Substanz zeigten für die O-3 Gruppe Volumenzunahmen im präfrontalen Kortex und im Hippokampus, sowie eine verbesserte Integrität der weißen Substanz v.a. linkshemisphärisch innerhalb frontotemporaler und -okzipitaler Trakte. Weiterhin führte die O-3-Supplementierung zu einer geringeren globalen Atrophie der grauen Substanz, sowie zu verminderter IMT bei den Frauen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass O-3 Fettsäuren positive Effekte auf exekutive Funktionen sowie auf korrespondierende Hirnareale bei gesunden Älteren entfalten. Langfristig könnten diese Erkenntnisse dazu beitragen neue Präventionen gegen den altersassoziierten kognitiven Abbau zu entwickeln und atherosklerotischen Gefäßveränderungen vorzubeugen.

Die Arbeit entstand in der AG Kognitive Neurologie (Leitung: Agnes Flöel). Veronica Witte (Biologin/Postdoc) und Lucia Kerti (Biologin/Doktorandin) sind wissenschaftliche Mitarbeiterinnen der AG.

## Paper of the Month 9/2013



Juliane Herm



Jochen Fiebach



Georg Häusler

### **Neuropsychological Effects of MRI-Detected Brain Lesions after Left Atrial Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Long Term Results of the MACPAF Study.**

**Herm J\*, Fiebach JB\*, Koch L, Kopp UA, Kunze C, Wollboldt C, Brunecker P,**

**Schultheiss HP, Schirdewan A, Endres M, Haeusler KG. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013 Aug 29. [Epub]**

Die linksatriale Pulmonalvenenisolation (PVI) ist eine etablierte therapeutische Option bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern (VHF). Akute ischämische Hirninfarkte sind eine relevante Komplikation der PVI und treten bei etwa 0,5% aller Patienten auf. Darüber hinaus wurden mittels MRT bei bis zu 39% aller Patienten ohne neurologische Defizite akute zerebrale Ischämien nachgewiesen, deren klinische Relevanz bislang nicht abschließend geklärt ist. In die prospektive monozentrische „Mesh Ablator versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation“ (MACPAF) Studie wurden Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF eingeschlossen und 1:1 für eine Ablation mittels HD Mesh Ablator<sup>®</sup> bzw. Arctic Front<sup>®</sup> Katheter randomisiert. Unmittelbar vor und nach sowie 6 Monate nach einer Ablation erfolgte eine zerebrale MRT bei 3 Tesla, eine neurologische Untersuchung und eine neuropsychologische Testung. Die Studie wurde aufgrund der signifikant geringeren Effektivität des HD Mesh Ablator<sup>®</sup> vorzeitig abgebrochen. Post-interventionell fanden sich nach 41 Ablationen bei 16 (43%) dieser Patienten insgesamt 56 akute zerebrale Läsionen, ohne dass fokale-neurologische oder neuropsychologische Defizite nachgewiesen werden konnten. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kathetern fanden sich bezüglich der nachweisbaren zerebralen Ischämien nicht. Sechs Monate post-interventionell konnte interessanterweise nur bei einem Achtel aller DWI-Läsionen eine korrespondierende FLAIR-Läsion nachgewiesen werden. Auch diese Patienten wiesen keine signifikanten kognitiven Defizite auf, was die Relevanz eines post-interventionellen MRTs bei ablatierten Patienten ohne subjektive klinische Defizite relativiert. Diese Veröffentlichung des CSB entstand in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Pulmologie am Campus Benjamin Franklin.

## Paper of the Month 10/2013



F. Stöber

### **Single-cell resolution mapping of neuronal damage in acute focal cerebral ischemia using thallium autometallography.**

**Stöber F, Baldauf K, Ziabreva I, Harhausen D, Zille M, Neubert J, Reymann KG, Scheich H, Dirnagl U, Schröder UH, Wunder A, Goldschmidt J.**

**J Cereb Blood Flow Metab. 2013 Oct**

Die Visualisierung von Nervengewebe, das nach zerebraler Ischämie unrettbar zu Grunde geht, ist mit histologischen Verfahren ex-vivo und in vivo mittels MR (z.B. T2w) erst Stunden nach Gefäßverschluss möglich. Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung ermöglicht eine frühere Darstellung betroffener Regionen, wobei unklar ist, ob diese irreversibel geschädigt sind. In dieser Studie stellen wir ein hochsensitives Verfahren vor, das geringste Beeinträchtigungen des Hirnstoffwechsels nach Schlaganfall sehr früh und präzise darstellen kann und sich auch nicht-invasiv bildgebend einsetzen lässt.

Das Verfahren beruht auf der Bildgebung des zerebralen Kalium (K<sup>+</sup>)-Stoffwechsels. Veränderungen im zerebralen K<sup>+</sup>-Stoffwechsel spielen im ischämischen Schlaganfall eine fundamentale Rolle. Gesunde Nervenzellen sind durch einen intra- zu extrazellulären K<sup>+</sup>-Gradienten gekennzeichnet. Bei Sauerstoff- und Glukosemangel bricht dieser Gradient innerhalb weniger Minuten zusammen und die betroffenen Zellen sind nicht mehr in der Lage K<sup>+</sup> zu akkumulieren. Die Visualisierung des zerebralen K<sup>+</sup>-Stoffwechsels ist möglich, mit Hilfe des lipophilen Thallium (Tl<sup>+</sup>)-Komplexes Tl<sup>+</sup>-Diethyldithiocarbamat (TIDDC). Tl<sup>+</sup> ist ein gut etabliertes K<sup>+</sup>-Analogon. Aufgrund der geringen Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität von K<sup>+</sup> und dessen Analoga, konnten diese bislang nicht als Tracer für die Bildgebung des zerebralen K<sup>+</sup>-Stoffwechsels verwendet werden. Durch die Bindung von Tl<sup>+</sup> an das lipophile DDC gelang es Tl<sup>+</sup> schrankengängig zu machen. Es wurde nachgewiesen, dass die Tl<sup>+</sup>-Aufnahme in Nervenzellen im Gehirn mit der Aktivität der Nervenzellen korreliert. Die Tl<sup>+</sup>-Aufnahme und -verteilung kann histochemisch mit zellulärer Auflösung in Hirnschnitten und unter Verwendung des radioaktiven Isotops <sup>201</sup>Tl<sup>+</sup> auch nicht-invasiv und in vivo mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) visualisiert werden. <sup>201</sup>Tl<sup>+</sup>-SPECT wird bereits seit Jahrzehnten in der Herzinfarkt Diagnostik eingesetzt um rettbares Gewebe von irreversibel geschädigtem Gewebe abzugrenzen. Die hier durchgeführten Versuche und erste Studien mit <sup>201</sup>TIDDC-SPECT im Nagetier zeigen, dass eine hochspezifische Darstellung von Arealen mit reduzierter metabolischer Aktivität sehr früh nach Schlaganfall und selbst bei sehr milden Schäden möglich ist.

Die Arbeit entstand in einem Gemeinschaftsprojekt der Experimentellen Neurologie der Charité, dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Berlin und Magdeburg und dem Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN) in Magdeburg.

## Paper of the Month 11/2013



Felicitas Ehlen

### **Intact Lexicon Running Slowly - Prolonged Response Latencies in Patients with Subthalamic DBS and Verbal Fluency Deficits**

**Ehlen F, Krugel LK, Vonberg I, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F.**

**PLoS One. 2013 Nov 13;8(11)**

Parkinsonpatient(inn)en mit Tiefer Hirnstimulation (THS) weisen reduzierte Leistungen in Wortflüssigkeitsaufgaben auf. Welche kognitiven Dysfunktionen diesem Befund zugrunde liegen, ist ungeklärt, ebenso wie die Frage, inwieweit die Defizite als Folge des operativen Eingriffs zur THS oder der eigentlichen Neuromodulation im Nucleus subthalamicus (STN) entstehen.

Vor diesem Hintergrund wurden Parkinsonpatient(inn)en (i) mit THS im STN unter aktiver vs. inaktiver Stimulation und (ii) mit rein medikamentöser Therapie unter fortgeführter vs. pausierter Parkinsonmedikation testpsychologisch untersucht.

Erfasst wurden Leistungen in phonematischen (Alliterations-) und semantischen (Kategorie-) Wortflüssigkeitsaufgaben wie auch die Reaktionszeiten in einer ‚Lexikalischen Entscheidungsaufgabe‘. In Letzterer wurden neben der Gesamtverarbeitungs geschwindigkeit phonematische und semantische Bahnungseffekte (‚Priming‘) bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit denen einer altersentsprechenden Kontrollgruppe verglichen.

Über eine bereits reduzierte Wortflüssigkeit in der rein medikamentös behandelten Gruppe hinaus zeigte sich eine zusätzliche Leistungsreduktion bei Patient(inn)en mit subthalamischer THS. Nur in dieser Gruppe waren zudem die Reaktionszeiten in der Lexikalischen Entscheidungsaufgabe verlangsamt. Die Abnahme der Wortflüssigkeit und die Zunahme der Reaktionszeiten korrelierten miteinander. Lexiko-spezifische Veränderungen semantischer und phonematischer Bahnung waren nicht nachweisbar. Die therapeutischen Interventionen, d. h. die eigentliche STN Stimulation wie auch die dopaminerge Medikation hatten keinen zusätzlichen Einfluss auf die oben beschriebenen Leistungen.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass - unabhängig von subthalamischer Neuromodulation - Operationsdefekte außerhalb des THS-Zielareals eine bleibende Reduktion kognitiver Prozessgeschwindigkeiten induzieren, unter anderem apparent auf Ebene der Wortflüssigkeit. Folgestudien werden daher Zusammenhänge zwischen kognitiven Veränderungen und dem neuroanatomischen Verlauf des stereotaktischen Trajekts untersuchen.

Die Arbeit entstand in der AG für Kognition und Motorik im Rahmen der DFG geförderten Klinischen Forschergruppe 247.

## Paper of the Month 12/2013



Philine Senf



Dieter Janz

**Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors.**  
Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D.  
*Neurology* 2013; 81: 2.128-2.133.

Der Langzeit-Verlauf vieler Epilepsien ist weitgehend unerforscht. Dies gilt insbesondere für diejenigen Subtypen der idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE), die noch im Erwachsenenalter aktiv sein können. Basierend auf dem Manifestationsalter und dem vorherrschenden Anfallstyp werden hier vier Gruppen unterschieden: kindliche und juvenile Absence-Epilepsien, Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal und die juvenile myoklonische Epilepsie (JME). Bei der letztgenannten Form war man bisher von einem dauerhaft erhöhten Anfallsrisiko und somit der Notwendigkeit zur lebenslangen antiepileptischen Therapie ausgegangen.

Dieses Paradigma wurde nun durch eine retrospektive Langzeit-Studie widerlegt. Der Senior-Autor dieser Arbeit, Dieter Janz, ist ehemaliger Direktor der Klinik für Neurologie der Freien Universität Berlin. Er hat die JME in den 1950er Jahren phänomenologisch charakterisiert, die Erkrankung firmiert seitdem auch unter dem Namen „Janz-Syndrom“. Die von Janz seit dieser Zeit diagnostizierten und über Jahrzehnte persönlich behandelten Patienten wurden nun 45 Jahre nach Erkrankungsbeginn nachuntersucht. Die langjährige und enge persönliche Bindung zu den Patienten ermöglichte den Einschluss von 66 (von initialen 82) Patienten mit JME. Neununddreißig Patienten (59 %) hatten in den letzten 5 Jahren keine Anfälle mehr, 11 dieser Patienten (16 % der Gesamtpopulation) nahmen seit mindestens 5 Jahren keine Antiepileptika mehr ein. Das zusätzliche Auftreten von Absencen konnte als unabhängiger Prädiktor für eine fehlende Anfallsfreiheit identifiziert werden. Zusammengefasst war die Mehrzahl der Patienten nach 45 Jahren also anfallsfrei, ein Teil auch ohne Antiepileptika.

Diese Arbeit zur JME ist Teil eines größeren Projekts, in dem der Langzeit-Verlauf aller IGE Subtypen untersucht wurde. Die aktuelle Arbeit entstand als Kooperationsprojekt der AG „Klinische und experimentelle Epileptologie“ (M. Holtkamp), der Klinik für Neurologie des Vivantes Humboldt-Klinikums (B. Schmitz) sowie den assoziierten Partnern P. Senf (aktuell Klinik für Psychosomatik, Charité) und D. Janz.