

SPONSORED BY THE



Federal Ministry  
of Education  
and Research

# Paper of the Month

## 01/2014 - 12/2014

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

# Paper of the Month 01/2014 - 12/2014

## Table of Content

Month	Title & Journal	Page
01/2014	<b>Effect and Reporting Bias of RhoA/ROCK-Blockade Intervention on Locomotor Recovery After Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis.</b> Watzlawick R, Sena ES, Dirnagl U, Brommer B, Kopp MA, Macleod MR, Howells DW, Schwab JM. JAMA Neurol. 2014 Jan 1;71(1):91-9.	3
02/2014	<b>Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder</b> Neumann WJ, Huebl J, Brücke C, Gabriëls L, Bajbouj M, Merkl A, Schneider GH, Nuttin B, Brown P and Kühn AA MolPsych 2014 Feb 11	4
03/2014	<b>Hemicraniectomy in older patients with extensive middlecerebral-artery stroke.</b> Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limplrecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators N Engl J Med. 2014;370:1091-100	5
04/2014	<b>Effect of the Use of Ambulance-Based Thrombolysis on Time to Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial</b> Martin Ebinger, Benjamin Winter, Matthias Wendt, Joachim E. Weber, Carolin Waldschmidt, Michal Rozanski, Alexander Kunz, Peter Koch, Philipp A. Kellner, Daniel Gierhake, Kersten Villringer, Jochen B. Fiebach, Ulrike Grittner, Andreas Hartmann, Bruno-Marcel Mackert, Matthias Endres, Heinrich J. Audebert, for the STEMO Consortium JAMA April 23/30, 2014, Vol 311, No. 16	6
05/2014	<b>Imaging early endothelial inflammation following stroke by core shell silica superparamagnetic glyconanoparticles that target selectin.</b> Farr TD, Lai CH, Grünstein D, Orts-Gil G, Wang CC, Boehm-Sturm P, Seeberger PH, Harms C. Nano Lett. 2014 Apr 9;14(4):2130-4.	7
06/2014	<b>Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes</b> Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Kadas EM, Lagrèze WA, Paul F. Neurology. 2014 May 23;10:1212.	8
07/2014	<b>Encoding of sequence boundaries in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease</b> M. Herrojo Ruiz, M. Rusconi, C. Brücke, J.D. Haynes, T. Schönecker, A.A. Kühn. Brain 2014 (Brain Advance Access published July 16, 2014) doi: 10.1093/brain/awu191	9
08/2014	<b>The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices.</b> Krause T, Asseyer S, Taskin B, Flöel A, Witte AV, Mueller K, Fiebach JB, Villringer K, Villringer A, Jungehulsing GJ. Cereb Cortex. 2014 Aug 16. pii: bhu177. [Epub ahead of print]	10
09/2014	<b>Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements</b> Ewgenia Barow*, Wolf-Julian Neumann*, Christof Brücke, Julius Huebl, Andreas Horn, Peter Brown, Joachim K. Krauss, Gerd-Helge Schneider and Andrea A. Kühn Brain. 2014 Sep 10. pii: awu258. [Epub ahead of print] *equal contribution	11

# Paper of the Month 01/2014 - 12/2014

## Table of Content

---

10/2014	<b>Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis.</b> Dannenberg S*, Scheitz JF*, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH. Stroke. 2014 Oct;45(10):2900-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006448.	12
11/2014	<b>Catabolic Signaling and Muscle Wasting After Acute Ischemic Stroke in Mice - Indication for a Stroke-Specific Sarcopenia</b> Springer J, Schust S, Peske K, Tschirner A, Rex A, Engel O, Scherbakov N, Meisel A, von Haehling S, Boschmann M, Anker SD, Dirnagl U, Doehner W. Stroke. 2014 Dec;45(12):3675-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006258. ahead of print	13
12/2014	<b>Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms.</b> Meinzer, Lindenberg, Phan, Ulm, Volk, Flöel Alzheimers Dement. 2014 Nov 20. pii: S1552-5260(14)02824-6. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.159. [Epub ahead of print]	14

---

# Paper of the Month 01/2014



Ralf Watzlawick

## Effect and Reporting Bias of RhoA/ROCK-Blockade Intervention on Locomotor Recovery After Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis.

Watzlawick R, Sena ES, Dirnagl U, Brommer B, Kopp MA, Macleod MR, Howells DW, Schwab JM.  
JAMA Neurol. 2014 Jan 1;71(1):91-9.

Eine aktuelle NIH-Initiative zeigt, dass von 13 publizierten Interventionsstudien im Hinblick auf einen funktionsverbessernden, neuroregenerativen Effekt nach Rückenmarkverletzung keine einzige voll reproduziert werden konnte. Eine Analyse zur Datenqualität sowie zu „fehlenden“ Studien (z.B. negativer Publication-bias) kann Hinweise für mögliche Ursachen liefern.

Mittels Egger-Regression, Funnel-Blotting und Trim & Fill-Analytik untersucht diese Arbeit den funktionell neuroregenerativen Effekt einer Zytoskelett-stabilisierenden Intervention durch intrazelluläre RhoA/ROCK Hemmung nach experimenteller Rückenmarkverletzung. Bei einer vorrangigen neuroprotektiven Wirkung induziert die Blockade des RhoA/ROCK-Signalweg zusätzlich axonales Wiederaussprossen. Neben rein experimentellen, genetischen Interventionen wurden klinisch verfügbare RhoA/ROCK-Hemmer getestet. Anhand einer einheitlichen Bewertungsskala wurden 725 Tiere nach thorakaler Rückenmarkverletzung beurteilt. Eine Hemmung des intrazellulären RhoA/ROCK Signalweges führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer um 21% verbesserten neurologischen Funktion (Locomotion). Funnel-Blot-Analysen zeigten, dass etwa 30% „nicht-publizierte“ Daten (Publikationsbias) bestehen. Die Effektgröße sank nach Berücksichtigung fehlender

Daten von 21 auf 15% (27% „überschätzte“ Effektgröße). RhoA/ROCK Hemmung ist ein Studienkandidat zur pharmakologischen Augmentation der Neurorehabilitation nach Rückenmarkverletzung. Die Adjustierung für die Studienqualität und Publikationsbias erlaubt eine präzisere Beurteilung der präklinischen Evidenz und ist wesentlich für die Priorisierung von klinischen Interventionskandidaten.

---

Cand. med. Ralf Watzlawick ist Doktorand der AG-Spinal Cord Injury Research (Experimentelle Neurologie) und Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Jan Schwab ist AG-Leiter und Oberarzt am Behandlungszentrum für Rückenmarkverletzte des Unfallkrankenhauses Berlin.

---

# Paper of the Month 02/2014



Wolf-Julian Neumann

## Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder

Neumann WJ, Huebl J, Brücke C, Gabriëls L, Bajbouj M, Merkl A, Schneider GH, Nuttin B, Brown P and Kühn AA  
MolPsych 2014 Feb 11

Die therapeutische Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation (THS) bei psychiatrischen Indikationen wie der therapierefraktären Depression (TRD) wird derzeit weltweit in klinischen Studien evaluiert. Trotz des klinischen Erfolges ist die Wirkweise der THS noch nicht vollständig geklärt. Die stereotaktische Implantation der Stimulationselektroden bietet die außergewöhnliche Möglichkeit, oszillatorische Nervenzellaktivität (Lokale Feldpotentiale; LFP) am wachen Menschen zu untersuchen und hat in den letzten Jahren weitreichende neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie von Bewegungsstörungen erbracht. Weitere Erkenntnisse zu krankheitsspezifischen neuronalen Mustern sind insbesondere für die Indikationserweiterung der THS im psychiatrischen Bereich dringend notwendig.

Wir haben in unserer Studie neuronale Oszillationsmuster aus zwei limbischen Zielgebieten, dem anterioren subgenuale Cingulum (CG25) und dem Bed nucleus der stria terminalis (BNST), bei 14 Patienten (7 CG25 / 7 BNST) mit therapierefraktärer Depression abgeleitet und mit den Aktivitätsmustern aus dem BNST von 5 Patienten mit therapierefraktärer Zwangsstörung verglichen. Interessanter Weise zeigten die Depressionspatienten eine deutlich gesteigerte Alpha Aktivität im BNST (8 - 14 Hz;  $p < 0.01$ ). Ein ähnliches Oszillationsmuster

finden wir auch bei den im CG25 operierten Depressionspatienten. Herauszustellen ist, dass die gemittelte Alpha Aktivität mit der Symptomschwere der Depression zum Zeitpunkt der Messung korreliert. Somit haben wir erstmals krankheitsspezifische Oszillationen in limbischen Hirnarealen bei Patienten mit Depression beschrieben. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Alpha Aktivität eine pathophysiologische Signatur bei Depression sein könnte und zukünftig als Biomarker für moderne Stimulationsverfahren, wie der adaptiven closed-loop Stimulation dienen könnte.

---

Wolf-Julian Neumann ist wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Kühn. Er hat die Studie als Student im Rahmen seiner Doktorarbeit mit einem Promotionsstipendium der Klinischen Forschergruppe „Tiefe Hirnstimulation“ durchgeführt.

Andrea A. Kühn ist Leiterin der Klinischen Forschergruppe, Leiterin der AG Bewegungsstörungen und Oberärztin der Klinik für Neurologie am Standort CVK.

---

# Paper of the Month 03/2014



Eric Jüttler



Johannes Woitzik

## Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke.

**Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, Bösel J, Amiri H, Sakowitz OW, Gondan M, Schiller P, Limprecht R, Luntz S, Schneider H, Pinzer T, Hobohm C, Meixensberger J, Hacke W; DESTINY II Investigators**  
**N Engl J Med. 2014;370:1091-100**

Bei Patienten mit raumforderndem Mediainfarkt reduziert die frühe dekompresive Hemikraniektomie die Mortalität bei Patienten die jünger sind als 60 Jahre. Das Risiko für das Überleben mit schwerer Behinderung ist hierbei nicht erhöht, inwiefern dies auch für ältere Patienten gilt, ist bislang unklar.

Wir haben daher in unserer Studie 112 Patienten mit einem Alter über 60 Jahren (median 70 Jahre, range 61 - 82 Jahre) und einem malignen Mediainfarkt entweder konservativ oder mit früher dekompresiver Hemikraniektomie (innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn) behandelt und das Behandlungsergebnis nach 6 und 12 Monaten mittels modifizierter Rankin-Skala untersucht. Der Anteil der Patienten, welche nach 6 Monaten ohne schwere Behinderung überlebten, betrug in der Gruppe mit dekompresiver Hemikraniektomie 38 % und in der Kontrollgruppe 18 % (odds ratio 2,91; 95 % Konfidenzintervall 1,06 bis 7,49; P = 0,04). Dieser Unterschied basierte hauptsächlich auf einer geringen Mortalität in der chirurgischen Gruppe (33 vs. 70 %). Nach 1 Jahr überlebte kein Patient mit nur leichter Behinderung (modifizierte Rankin-Skala 2). 6 % der Patienten mit dekompresiver Hemikraniektomie und 5 % der Kontrollpatienten überlebten mit mittelschwerer Behinderung (modifizierte Rankin-Skala 3), 32 und 11 % mit

höhergradiger Behinderung (modifizierte Rankin-Skala 4) und 19 und 8 % mit schwerer Behinderung (modifizierte Rankin-Skala 5).

Insgesamt reduzierte die dekompresive Hemikraniektomie die Mortalität bei Patienten über 60 Jahren und malignem Mediainfarkt. Das Überleben der Patienten war aber mit mittelschwerer bis schwerer Behinderung vergesellschaftet, so dass alle Patienten im Alltag mehr oder weniger auf Hilfe angewiesen waren.

---

Eric Jüttler ist Oberarzt der Neurologischen Klinik der Universität Ulm und leitete bis 2012 die AG „Intensiv Care Treatment of Stroke“ im CSB.

Johannes Woitzik ist leitender Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie am Standort Campus Benjamin Franklin.

---

# Paper of the Month 04/2014



Martin Ebinger



Heinrich Audebert

## Effect of the Use of Ambulance-Based Thrombolysis on Time to Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial

**Martin Ebinger, Benjamin Winter, Matthias Wendt, Joachim E. Weber, Carolin Waldschmidt, Michal Rozanski, Alexander Kunz, Peter Koch, Philipp A. Kellner, Daniel Gierhake, Kersten Villringer, Jochen B. Fiebach, Ulrike Grittner, Andreas Hartmann, Bruno-Marcel Mackert, Matthias Endres, Heinrich J. Audebert, for the STEMO Consortium**  
**JAMA April 23/30, 2014, Vol 311, No. 16**

Die Thrombolyse mit intravenösem tissue Plasminogen-Activator ist die einzige zugelassene und evidenzbasierte Akuttherapie zur Rekanalisation verstopfter Gefäße beim ischämischen Schlaganfall. Die Effekte der Thrombolyse sind zeitabhängig. Je weniger Zeit nach dem Symptombeginn verstrichen ist, umso besser die Chance auf eine Genesung. Dabei kommt es auf jede Minute an.

Um die Zeit zwischen Notruf und Thrombolyse zu minimieren wird in Berlin seit Februar 2011 das Stroke Einsatz Mobil, STEMO, erprobt. Das STEMO-Projekt wird von einem Konsortium bestehend aus der Charité, der Berliner Feuerwehr sowie den Firmen MEYTEC und BRAHMS durchgeführt (Leitung: Prof. Audebert). In der PHANTOM-S Studie wurden Wochen mit und ohne STEMO-Verfügbarkeit verglichen.

Zwischen 1. Mai 2011 und 31. Januar 2013 wurden die Daten von über 6000 Patienten ausgewertet, bei denen während eines Notrufes ein ischämischer Schlaganfall vermutet wurde. Im Vergleich zu den Kontrollwochen konnte nach Alarmierung des STEMO eine 25-minütige Reduktion (95 % CI, 20-29 Minuten;  $P < .001$ ) der Zeit zwischen Notruf und Thrombolyse nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich eine ca. 50 %ige Erhöhung der

Thrombolyserate ohne zusätzliches Risiko hinsichtlich symptomatischer Blutungen oder Mortalität.

Wir sind den Patientinnen und Patienten, den 28 teilnehmenden Krankenhäusern und dem Zukunftsfonds Berlin der Technologiestiftung Berlin mit Kofinanzierung durch den Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) für die Ermöglichung dieser Berliner Studie dankbar.

---

PD Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger ist Oberarzt der Stroke Unit am Campus Charité Mitte.

Prof. Dr. med. Heinrich J. Audebert ist Ärztlicher Leiter des Campus Benjamin Franklin.

---

# Paper of the Month 05/2014



Tracy Farr



Christoph Harms

## Imaging early endothelial inflammation following stroke by core shell silica superparamagnetic glyconanoparticles that target selectin.

Farr TD, Lai CH, Grünstein D, Orts-Gil G, Wang CC, Boehm-Sturm P, Seeberger PH, Harms C. *Nano Lett.* 2014 Apr 9;14(4):2130-4.

Die Aktivierung des Endothels ist eine entscheidende Voraussetzung für die Einwanderung von Leukozyten in das erkrankte Gehirn, wie beispielsweise beim Schlaganfall. Ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung dieser Aktivierung ist daher wünschenswert. Die Magnetresonanztomographie ist ein unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik des Schlaganfalls.

In der vorliegenden Studie wurde die Funktion der MRT-visualisierbaren superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel erweitert. In Zusammenarbeit mit Prof. Peter H. Seeberger, Direktor und Leiter der AG Glyko-Nanopartikel am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, wurden Zuckermoleküle (Carbohydrate) an neuartige magnetische Nanopartikel gekoppelt. So konnten die spezifischen Bindungseigenschaften dieser Carbohydrate an Oberflächenmarker des Endothels genutzt werden. Die Expression der endothelialen transmembranären inflammatorischen Moleküle E- und P-Selektin auf den Gefäßinnenwandzellen sind initial für die Adhäsion der Leukozyten vor der Invasion notwendig.

Im fokalen Ischämiemodell der Maus zeigte sich eine Anreicherung im Gehirn, die allerdings an die erhöhte Expression von E- und P-Selektin in beiden Hemisphären gebunden war. Nicht-gekoppelte „nackte“ Partikel zeigten dagegen eine Akkumulation in der ischämi-

schon Vaskulatur und könnten ein plausibles Kontrastmittel darstellen. Die Bedeutung dieser Befunde für das Potential zur Translation aus der präklinischen Kleintierbildgebung in der Maus in die klinische Bildgebung beim Menschen wird in der Arbeit diskutiert.

---

Tracy Farr (PhD) ist Leiterin der Arbeitsgruppe Vascular Cognitive Impairment (Experimentelle Neurologie) und wurde mit einem Hans-Gerhard Creutzfeldt Stipendium am CSB ausgezeichnet.

Christoph Harms ist Leiter der AG Molekulare Schlaganfallforschung (Experimentelle Neurologie) und leitet ein Teilprojekt zur MRT-Bildgebung von Inflammation mittels Eisenoxid-Nanopartikeln beim Schlaganfall in der klinischen Forschergruppe KFO213 an der Charité zusammen mit Matthias Endres.

---

# Paper of the Month 06/2014



Alexander U. Brandt

## Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes

Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Kadas EM, Lagrèze WA, Paul F. *Neurology*. 2014 May 23;10.1212.

Makuläre Mikrozysten entstehen bei einem Teil der Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose (MS). Ausgangslage war die unklare Ätiologie der Mikrozysten. Zuvor wurden eine lokale Reaktion auf Zelluntergang mit ggf. primärpathologischer Relevanz oder eine rein mechanische Entstehung durch vitrealen Zug (VZ) diskutiert.

Ziel der Arbeit war die Untersuchung, ob VZ eine Ursache bei der Bildung von makulären Mikrozysten ist. Da VZ bisher eine rein qualitative, augenärztliche Diagnose ist, musste hierzu ein testbares Modell entwickelt werden, das eine Quantifizierung von Änderungen des VZ ermöglicht.

In einer retrospektiven, longitudinalen Kohortenstudie wurden neun MS, Neuromyelitis optica und CRION Patienten mit Optischer Kohärenztomographie mit makulären Mikrozysten untersucht. Ein Modell, das Veränderungen zwischen Vitreus und Makula analysiert, um VZ-Veränderungen vorherzusagen, wurde an einem Patienten mit dynamischer Mikrozystenbildung im Verlauf von zwei Jahren mit vier Messzeitpunkten getestet.

Im Ergebnis zeigte keines der untersuchten Augen qualitative Anzeichen für VZ. Die longitudinalen Veränderungen in einem Patientenaugen waren in entgegengesetzter Richtung, wie vom Modell im Falle von VZ

vorhergesagt. In Konsequenz scheint damit VZ keine relevante Rolle bei der Formation von makulären Mikrozysten zu spielen. Stattdessen ist eine lokale (Entzündungs-)Reaktion auf Zelluntergang wahrscheinlich; die genaue Ätiologie muss in zukünftigen Studien geklärt werden. Außerhalb dieser Studie ermöglicht das entwickelte Verfahren erstmals eine in vivo Quantifizierung von VZ.

---

Alexander U. Brandt leitet das Neurodiagnostiklabor und das Berlin OCT Reading Center in der AG Klinische Neuroimmunologie (Leiter Friedemann Paul) am NCRC. Friedemann Paul ist einer der Leiter des Klinischen und Experimentellen Forschungszentrums für Multiple Sklerose und Oberarzt der Klinik für Neurologie.

---

# Paper of the Month 07/2014



Maria  
Herrojo Ruiz

## Encoding of sequence boundaries in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease

M. Herrojo Ruiz, M. Rusconi, C. Brücke, J.D. Haynes, T. Schönecker, A.A. Kühn. *Brain* 2014 (Brain Advance Access published July 16, 2014)  
doi: [10.1093/brain/awu191](https://doi.org/10.1093/brain/awu191)

Patienten mit M. Parkinson sind sowohl im sequentiellen Lernen als auch im gewöhnlichen sequentiellen Verhalten beeinträchtigt. Das Letztere zeigt sich besonders durch Starthemmung und der Propulsionstendenz beim Laufen. Ein gemeinsamer Aspekt dieser sequentiellen Verhaltensweisen ist ihre Organisation durch eine bestimmte zeitliche Reihenfolge, in der die jeweiligen Einzelbewegungen aufeinander folgen. Diese Organisation wird von Grenzpunkten markiert (das erste und letzte Element). Wie genau die Basalganglien des Menschen an der Kodierung von serieller Ordnung und Sequenzgrenzen beteiligt sind, wurde bisher nicht untersucht.

An der aktuellen Studie haben 12 Patienten mit M. Parkinson wenige Tage nach der Elektrodenimplantation (Ncl. subthalamicus, STN) für eine tiefe Hirnstimulation teilgenommen. Die Patienten haben parallel zur Ableitung der neuronalen Aktivität aus dem STN eine zuvor geübte Klaviersequenz gespielt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Abnahme von oszillatorischer Aktivität im Beta-Band (13-30Hz) im STN an der Kodierung von Grenzpunkten von Musiksequenzen beteiligt ist. Dieses Phänomen trat ausschließlich in den Patienten auf, die besser die Musiksequenzen gelernt haben.

Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Hypothese,

dass der STN mit der Abnahme der Beta-Band Aktivität die Relevanz von Bewegungselementen festlegt: Relevante Bewegungen oder Elemente, wie die Grenzpunkte von Sequenzen, müssen kodiert werden, was mit der Abnahme der Beta-Band Aktivität unterstützt wird. Bei den Patienten mit schlechter Performanz teilt der STN die Relevanz den falschen Elementen (also nicht die Grenzpunkten) zu. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, wie die Basalganglien des Menschen mit der Kodierung von Grenzpunkten die Bildung von Verhaltenseinheiten unterstützen.

---

María Herrojo Ruiz ist wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Neurologie in der AG Bewegungsstörungen/ Motor Neuroscience von Andrea Kühn. Die Arbeit entstand im Rahmen des von María Herrojo Ruiz geleiteten DFG-Forschungsprojektes HE6103/1-2 „Beiträge von Kortex und Basalganglien zum Erlernen sequentiellen Verhaltens.“

---

# Paper of the Month 08/2014



Thomas Krause



Gerhard Jan  
Jungehülsing

## The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices.

Krause T, Asseyer S, Taskin B, Flöel A, Witte AV, Mueller K, Fiebach JB, Villringer K, Villringer A, Jungehülsing GJ. *Cereb Cortex*. 2014 Aug 16. pii: bhu177. [Epub ahead of print]

Etwa 5-8 % aller Schlaganfallpatienten und ca. 20 % derjenigen mit einem vorwiegend sensiblen Defizit entwickeln im Verlauf ein zentrales neuropathisches Schmerzsyndrom (central poststroke pain; CPSP). Die Lebensqualität dieser Schmerzpatienten ist signifikant beeinträchtigt und die Therapie oft unwirksam. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind unverstanden. Als ein möglicher Faktor in Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzsyndrome wird eine maladaptive kortikale Plastizität diskutiert.

Vor diesem Hintergrund wurden 45 Patienten mit chronischem Hirninfarkt und sensiblem Defizit (davon 23 mit CPSP) sowie 31 gesunde Kontrollprobanden mit T1-gewichteten MR-Sequenzen bei 3T untersucht. Mittels voxel-based morphometry wurde das Volumen der grauen Substanz analysiert.

CPSP-Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bilaterale Atrophien in der Insula und im sekundären somatosensorischen Kortex, sowie unilateral im orbitofrontalen / ventrolateralen präfrontalen Kortex und im Nucleus accumbens. Die Schmerzintensität korrelierte dabei negativ mit dem Volumen im ventromedialen präfrontalen Kortex. Im Vergleich der CPSP-Gruppe zu den schmerzfreien Patienten ergaben sich

ähnliche Veränderungen mit geringerer Ausdehnung, schmerzfreie Infarkt-Patienten unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden Kontrollen.

Die Arbeit zeigt erstmals, dass CPSP mit einem charakteristischen Muster struktureller Plastizität einhergeht. Dieses Muster schließt nicht nur sensorisch-diskriminative Areale, sondern auch den präfrontalen Kortex und den Nucleus accumbens ein, die wesentlich für die emotionale Komponente der Schmerzwahrnehmung verantwortlich sind. Das Ausmaß der plastischen Veränderungen und die Vielfalt der betroffenen Areale könnten ein Erklärungsmodell für die Therapierefraktärität des CPSP bieten.

---

Thomas Krause ist als Facharzt für Neurologie am CSB derzeit in der Arbeitsgruppe HEBRAS (HEart and BRain interactions in Acute ischemic Stroke) tätig. Gerhard Jan Jungehülsing ist Chefarzt der Klinik für Neurologie am Jüdischen Krankenhaus Berlin und Gastwissenschaftler am CSB. Zusammen arbeiten sie seit 2010 an der SoSens-Studie (SomatoSensory Stroke) zu zentralem Schmerz nach Schlaganfall.

---

# Paper of the Month 09/2014



Ewgenia  
Barow



Wolf-Julian  
Neumann

## Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements

**Ewgenia Barow\*, Wolf-Julian Neumann\*, Christof Brücke, Julius Huebl, Andreas Horn, Peter Brown, Joachim K. Krauss, Gerd-Helge Schneider and Andrea A. Kühn**  
**Brain. 2014 Sep 10. pii: awu258. [Epub ahead of print]**

**\*equal contribution**

Die tiefe Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus (GPi) ist eine effektive Therapie bei Patienten mit schwerer Dystonie. Die Wahl dieses Zielgebiets basiert auf der Erfahrung ablativer neurochirurgischer Verfahren. Die genaue Wirkweise der GPi-THS ist jedoch bisher nicht abschließend geklärt. Grundsätzlich geht man heute bei der THS von einer Modulation der zugrunde liegenden pathologischen Signalübertragung in neuronalen Netzwerken aus.

In unserer Studie beschreiben wir erstmals die Suppression der bei Dystoniepatienten pathologisch verstärkten niederfrequenten pallidalen Aktivität (4 - 12 Hz). Hierfür untersuchten wir bei 12 Patienten mit idiopathischer Dystonie den Einfluss der THS auf die oszillatorische Aktivität durch parallele Ableitung lokaler Feldpotentiale (LFP) über die pallidalen THS-Elektroden und EEG vor, während und direkt nach tiefer Hirnstimulation. Wir konnten zeigen, dass die GPi-THS bei Patienten mit prädominant phasischer Symptomausprägung zu einer signifikanten Reduktion der Theta-Aktivität um  $24,8 \pm 7,0$  % führt. Die Untersuchung der Kohärenz als Maß der oszillatorischen Kopplung zwischen Motorkortex-EEG und GPi-LFP zeigte ebenso eine signifikante Reduktion der Kohärenz im 4-12 Hz Bereich.

Interessanterweise sprechen die phasischen Symptom-

komponenten auch klinisch unmittelbar auf die GPi-THS an, sodass es sich in der Wirkweise um eine direkte Modulation pathologischer Basalganglienaktivität handeln könnte. Dem gegenübergestellt kommt es erst mit Latenz zu einer Verbesserung der tonisch-dystonen Symptome, was auf plastische Langzeitveränderungen im motorischen Kortex-Basalganglien Netzwerk schließen lässt.

---

Ewgenia Barow hat die Studie im Rahmen ihrer Doktorarbeit in der AG Bewegungsstörungen durchgeführt.

Wolf-Julian Neumann ist wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Bewegungsstörungen.

Andrea A. Kühn ist Leiterin der Klinischen Forschergruppe, Leiterin der AG Bewegungsstörungen und Oberärztin der Klinik für Neurologie am Standort CVK.

---

# Paper of the Month 10/2014



Steffen  
Dannenberg



Jan Friedrich  
Scheitz



Christian H.  
Nolte

## Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis.

Dannenberg S\*, Scheitz JF\*, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, Fiebach JB, Nolte CH.

Stroke. 2014 Oct;45(10):2900-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006448.

Zerebrale Mikroblutungen (MB) sind kleine, rundlich-ovale Ansammlungen von perivaskulären Blutabbauprodukten, die mittels Häm-sensitiven MRT-Sequenzen nachgewiesen werden können. Zerebrale MB stellen einen Marker für zerebrale Mikroangiopathie dar und sind mit zukünftigen intrazerebralen Blutungen assoziiert.

Unklar ist, ob das Vorhandensein von MB, und insbesondere von multiplen MB, das Risiko von Thrombolyse-assoziierten intrazerebralen Blutungen beim akuten ischämischen Schlaganfall beeinflusst.

In unserer Studie untersuchten wir 326 Patienten mit ischämischem Schlaganfall, bei denen vor der systemischen Thrombolysetherapie ein MRT mit T2\*-Sequenz durchgeführt worden war. Insgesamt fanden sich bei etwa jedem vierten Patienten (24,8 %) MB. Die Rate an symptomatischen intrazerebralen Blutungen stieg signifikant mit der Anzahl der MB an (1 % in der Gruppe ohne MB, 4 % in der Gruppe mit einer MB, 11 % in der Gruppe mit 2-4 MB und 30 % in der Gruppe mit  $\geq 5$  MB). Eine ähnliche Verteilung sahen wir bei der Rate an sekundären Parenchymblutungen. Die Assoziation blieb nach Adjustierung für potentielle Einflussgrößen statistisch signifikant. Hinweise auf ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer bestimmten Lokalisation der MB (lobär oder tief) zeigte sich hingegen nicht.

Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig, dass MB, insbesondere multiple MB, die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen intrazerebralen Blutung nach Thrombolysetherapie erhöhen. Dabei gilt: Die Menge macht das Gift. Inwieweit MB den nachgewiesenen Nutzen einer Thrombolysetherapie reduzieren bleibt allerdings offen.

---

Steffen Dannenberg ist Doktorand der AG Klinische Schlaganfallforschung. Jan F. Scheitz ist Arzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter in der AG Klinische Schlaganfallforschung und wird im Rahmen des Charité Clinical Scientist Programmes gefördert. Christian H. Nolte ist Oberarzt an der Klinik für Neurologie am Standort CBF und Leiter der AG Klinische Schlaganfallforschung.

---

# Paper of the Month 11/2014



Jochen  
Springer



Wolfram  
Döhner

## Catabolic Signaling and Muscle Wasting After Acute Ischemic Stroke in Mice - Indication for a Stroke-Specific Sarcopenia

Springer J, Schust S, Peske K, Tschirner A, Rex A, Engel O, Scherbakov N, Meisel A, von Haehling S, Boschmann M, Anker SD, Dirnagl U, Doehner W. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3675-83. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006258. ahead of print

Gewichtsverlust ist eine häufige Komplikation nach Schlaganfall und ein Zusammenhang von Gewicht und Verlauf, Schwere der Behinderung und sogar der Mortalität ist belegt (u.a. Doehner et al EHJ '13). Gewichtsverlust bedeutet insbesondere ein Verlust an Muskeln, Entwicklung einer Sarkopenie (alters- oder krankheitsbedingter Muskelschwund). Dabei ist der Abbau nicht auf die vom Schlaganfall betroffene Extremität begrenzt sondern tritt viel mehr systemisch auf, betrifft also global die Skelettmuskulatur.

In der vorliegenden Arbeit wurden Mechanismen für eine katabole Aktivierung und Muskelschwund nach Schlaganfall systematisch untersucht. Im Tiermodell (MCAO) wurde ein Gewichtsverlust nach Schlaganfall bis zu 20 % und insbesondere ein Muskelverlust beobachtet. Dabei war nicht nur die kontralaterale Extremität sondern auch entfernte Muskelgewebe betroffen, ebenso das Myokard und auch andere Gewebe und Organe, so dass ein systemischer kataboler Effekt vorliegt. Es zeigte sich eine umfassende katabole Aktivierung mit erhöhten Myostatin Spiegeln, Aktivität von Caspasen (3 und 6), und Proteasomaktivität. Wichtige Faktoren wie Bewegung und Aktivität der Tiere, Energieumsatz, Nahrungs- und Trinkmenge wurden in dem Modell berücksichtigt. Neben dem systemischen Katabolismus zeigte

sich eine direkte Assoziation zwischen dem Ausmaß der zerebralen Schädigung und der katabolen Aktivierung nur in der kontralateralen (betroffenen) Extremität. Dies deutet auf ein induziertes lokales kataboles Signal hin, was im Modell nicht durch die Paralyse oder Immobilität des Tieres erklärt wird. Weitere Faktoren wie Inflammation, Nahrungsdefizit, oder sympathomimetische Überaktivierung wurden untersucht. Die gezielte therapeutische Intervention dieser Faktoren konnte den Muskelschwund nicht verhindern, so dass weitere katabole Signale zu vermuten sind. Die Ergebnisse unterstützen das Konzept einer Schlaganfall-spezifischen Sarkopenie (Doehner et al Int J Cardiol '13).

Die Testung von weiteren Therapieansätzen gegen diesen Muskelverlust ist Gegenstand weiterer Studien. Der Erfolg einer Rehabilitation könnte dadurch erheblich verbessert werden.

---

PD Dr. Springer ist Leiter des experimentellen Labors der Clinical Trials Unit, Göttingen (zuvor der Abteilung Kachexieforschung am CRC der Charite).

Professor Döhner ist Leiter der AG Interdisziplinäre Schlaganfallforschung am CSB und DZHK Wissenschaftler.

---

# Paper of the Month 12/2014



Marcus Meinzer



Agnes Flöel

## Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms.

Meinzer, Lindenberg, Phan, Ulm, Volk, Flöel

*Alzheimers Dement.* 2014 Nov 20. pii: S1552-5260(14)02824-6. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.159. [Epub ahead of print]

Beeinträchtigungen komplexer Sprachfunktionen, wie z. B. der Wortfindung, treten gehäuft bei älteren gesunden Menschen auf und sind eines der frühesten Symptome von Vorstadien dementieller Erkrankungen, wie der leichten kognitiven Einschränkung (engl. mild cognitive impairment, MCI). Bisher gibt es keine zugelassenen medikamentösen Therapien für MCI. Erste Studien weisen aber auf positive Effekte durch nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren, wie die Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) hin. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob semantische Wordgenerierung bei Patienten mit MCI durch gleichzeitige tDCS verbessert werden kann. Parallel dazu wurden die zugrunde liegenden neuronalen Prozesse mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Es zeigte sich, dass die tDCS sowohl die korrekte semantische Wordgenerierung verbesserte, als auch die unter Scheinstimulation zu beobachtende Hyperaktivität in frontalen Hirnarealen verringerte und die Netzwerkverbindungen zwischen aufgabenrelevanten Hirnarealen näher an den Zustand des gesunden alternden Gehirns brachte. Ob sich diese Ergebnisse auch längerfristig und in weiteren alltagsrelevanten Funktionen wie dem räumlichen Gedächtnis zeigen lassen, wird in derzeit laufenden Studien überprüft.

---

Marcus Meinzer (PhD) ist Associate Professor an der University of Queensland in Australien und wurde mit einem Hans-Gerhard Creutzfeldt-Stipendium am CSB ausgezeichnet (2010-2013).

Agnes Flöel ist Oberärztin der Klinik für Neurologie und Leiterin der AG Kognitive Neurologie am NeuroCure Clinical Research Center.

---