

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Krankheitsspezifische Oszillationen im limbischen System bei Patienten mit  
therapierefraktärer Depression"

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wolf-Julian Neumann

aus Hannover

Datum der Promotion: 27.02.2015

## **Inhaltsverzeichnis**

Deckblatt .....	1
Inhaltsverzeichnis .....	2
Englisches Abstrakt .....	3
Deutsches Abstrakt .....	4
Eidesstattliche Versicherung .....	5
Auszug aus der Journal Summary List .....	6
Druckexemplar der ausgewählten Publikation .....	7
Lebenslauf .....	14
Komplette Publikationsliste .....	15
Danksagung .....	17

## Englisches Abstrakt:

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

The role of distinct limbic areas in emotion regulation has been largely inferred from neuroimaging studies. Recently, the opportunity for intracranial recordings from limbic areas has arisen in patients undergoing deep brain stimulation (DBS) for neuropsychiatric disorders including major depressive disorder (MDD) and obsessive compulsive disorder (OCD). Here we test the hypothesis that distinct temporal patterns of local field potential (LFP) activity in the human limbic system reflect disease state and symptom severity in MDD and OCD patients. To this end, we recorded LFPs via implanted DBS electrodes from the bed nucleus of stria terminalis (BNST area) in 12 patients (5 OCD, 7 MDD) and from the subgenual cingulate cortex in 7 MDD patients (CG25 area). We found a distinct pattern of oscillatory activity with significantly higher  $\alpha$ -power in MDD compared with OCD in the BNST area (broad  $\alpha$ -band 8–14 Hz;  $P = 0.01$ ) and a similar level of  $\alpha$ -activity in the CG25 area as in the BNST area in MDD patients. The mean  $\alpha$ -power correlated with severity of depressive symptoms as assessed by the Beck depression inventory in MDD ( $n = 14$ ,  $r = 0.55$ ,  $P = 0.042$ ) but not with severity of obsessive compulsive symptoms in OCD. Here we show larger  $\alpha$ -band activity in MDD patients compared with OCD recorded from intracranial DBS targets. Our results suggest that  $\alpha$ -activity in the limbic system may be a signature of symptom severity in MDD and may serve as a potential state biomarker for closed loop DBS in MDD.

## Deutsches Abstrakt:

Neuronale Aktivitätsmuster aus limbischen Hirnarealen bei Patienten mit therapieresistanter Depression und Zwangserkrankung

Unser Verständnis über die Regulation von Emotionen in limbischen Hirnarealen wurde bisher hauptsächlich aus nicht-invasiven bildgebenden Verfahren gewonnen. Die Wiederentdeckung der funktionellen Neurochirurgie als therapeutisches Verfahren in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen wie der therapieresistenten Depression (TRD) ermöglicht durch Implantation von tiefen Hirnelektroden die perioperative Ableitung subkortikaler Nervenzellpopulationsaktivität. In dieser Studie untersuchen wir die Hypothese, dass charakteristische oszillatorische Muster lokaler Feldpotentiale (LFP) im menschlichen limbischen System die Symptomschwere der Depression reflektieren. Über die zur tiefen Hirnstimulation implantierten Elektroden wurden LFPs aus dem subgenualen cingulären Kortex bei 7 Patienten mit Depression (Brodmann Area 25; CG25; 7 TRD Patienten) und bei weiteren 7 Patienten mit Depression aus dem Nucleus striae terminalis (BNST, 7 TRD Patienten) abgeleitet und mit LFPs aus dem BNST von 5 Patienten mit Zwangsstörung verglichen. Im direkten Vergleich zeigten die Patienten mit Depression signifikant höhere oszillatorische Alpha-Aktivität im BNST (8-14 Hz;  $p < 0.01$ ) als Patienten mit Zwangserkrankung. Die im CG25 Zielgebiet operierten Depressionspatienten zeigten ein ähnliches oszillatorisches Muster wie die TRD-BNST Patienten. Die mittlere Alpha-Aktivität korrelierte signifikant mit den depressiven Symptomen der Patienten (Beck Depressions Inventar;  $n=14$ ,  $r=0.55$ ,  $p = 0.042$ ), nicht aber mit den Symptomen der Zwangsstörung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Alpha-Aktivität im limbischen System ein Korrelat der Symptomschwere bei Patienten mit Depression ist und als potentieller Biomarker für moderne Stimulationsverfahren wie der bedarfsgerechten (closed-loop) tiefen Hirnstimulation verwendet werden könnte.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wolf-Julian Neumann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: " Krankheitsspezifische Oszillationen im limbischen System bei Patienten mit therapierefraktärer Depression " selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

W-J Neumann, J Huebl, C Brücke, L Gabriëls, M Bajbouj, A Merkl, G-H Schneider, B Nuttin, P Brown and A A Kühn (2014). Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder. In Molecular Psychiatry , (11 February 2014) | doi:10.1038/mp.2014.2

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

Signalprozessierung und Auswertung der Daten, Erarbeitung der Ergebnisse, vollständige Ausarbeitung und Durchführung der statistischen Analysen, Ausarbeitung der Darstellung und Abbildungen, Erstfassung des Manuskriptes, Editieren des Manuskriptes, Revision des Manuskriptes inklusive weiteren Datenanalysen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

# Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

## ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>

### Journal Citation Reports<sup>®</sup>

WELCOME HELP

2012 JCR Science Edition

#### Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories PSYCHIATRY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 135)

Navigation icons: [ 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 ]

Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>						Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>j</sup>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">MOL PSYCHIATR</a>	1359-4184	12686	14.897	13.985	3.879	116	5.3	0.04215	5.060
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">AM J PSYCHIAT</a>	0002-953X	42730	14.721	14.396	2.574	108	>10.0	0.06219	5.504
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">ARCH GEN PSYCHIAT</a>	0003-990X	37412	13.772	14.466	2.488	125	>10.0	0.06130	5.625
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">BIOL PSYCHIAT</a>	0006-3223	37840	9.247	9.773	2.131	251	7.0	0.09517	3.471
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">WORLD PSYCHIATRY</a>	1723-8617	1193	8.974	6.413	2.429	21	5.0	0.00373	1.962
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">NEUROPSYCHOPHARMACOL</a>	0893-133X	19882	8.678	7.796	1.802	248	6.0	0.05716	2.674
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">SCHIZOPHRENIA BULL</a>	0586-7614	11606	8.486	8.934	1.699	136	6.3	0.03152	2.988
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">PSYCHOTHER PSYCHOSOM</a>	0033-3190	2761	7.230	5.825	1.269	26	7.4	0.00517	1.567
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">J AM ACAD CHILD PSY</a>	0890-8567	16470	6.970	7.148	2.010	96	>10.0	0.02751	2.621
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">BRIT J PSYCHIAT</a>	0007-1250	21472	6.606	7.112	1.872	117	>10.0	0.03229	2.416
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">J PSYCHIATR NEUROSCI</a>	1180-4882	2253	6.242	6.473	1.647	34	5.2	0.00690	2.148
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">J CLIN PSYCHIAT</a>	0160-6689	17639	5.812	5.639	0.726	157	8.1	0.03305	1.772

W-J Neumann, J Huebl, C Brücke, L Gabriëls, M Bajbouj, A Merkl, G-H Schneider, B Nuttin, P Brown and A A Kühn (2014). Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder. In *Molecular Psychiatry* , (11 February 2014) | doi: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.2>













Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

### *Originalarbeiten:*

Madsen, K., Neumann, W.-J., Holst, K., Marner, L., Haahr, M. T., Lehel, S., ... & Hasselbalch, S. G. (2011). Cerebral serotonin 4 receptors and amyloid- $\beta$  in early Alzheimer's disease. In *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(3), 457-66. (Impact Factor 4.2)

Brücke, C., Huebl, J., Schönecker, T., Neumann, W.-J., Yarrow, K., Kupsch, A., ... & Kühn, A. A. (2012). Scaling of movement is related to pallidal  $\gamma$  oscillations in patients with dystonia. In *The Journal of Neuroscience*, 32(3), 1008-1019. (Impact Factor 7.1)

Neumann, W.-J., Huebl, J., Brücke, C., Ruiz, M. H., Kupsch, A., Schneider, G. H., & Kühn, A. A. (2012). Enhanced low-frequency oscillatory activity of the subthalamic nucleus in a patient with dystonia. In *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 27(8), 1063. (Impact Factor 4.6)

Neumann, W.-J., Huebl, J., Brücke, C., Gabriëls, L., Bajbouj, M., Merkl, A., Schneider, G.-H., ... & Kühn, A.A. (2014). Different patterns of local field potentials from limbic DBS targets in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder. In *Molecular Psychiatry*, (11 February 2014) | doi:10.1038/mp.2014.2 (Impact Factor 14.9)

### *Kongressbeiträge:*

Madsen, K., Neumann, W.-J., Marner, L., Haahr, M., Gillings, N., Baaré, W., ... & Knudsen, G.M. Age and Gender affect 5-HT<sub>4</sub> Receptor binding in Healthy Volunteers – A 11CSB207145 Brain PET Study. In *J NUCL MED MEETING ABSTRACTS 2009* 50: 16

Madsen, K., Neumann, W.-J., Marner, L., Haahr, M., Gillings, N., Baare, W., ... & Knudsen, G. M. (2009, October). Age and gender affect 5-HT<sub>4</sub> receptor binding: a brain pet study in healthy volunteers with [C-11] SB207145. In *JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM* (Vol. 29, pp. S12-S12).

Madsen, K., Neumann, W.-J., Marner, L., Haahr, M., Baaré, W., Knudsen, G.M., Hasselbalch, S.G. The First Human in Vivo Study of 5-HT<sub>4</sub> Receptor Binding in Alzheimer's Disease. In Program No. 855.25/I5. 2010 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2010. Online.

Madsen, K., Marner, L., Neumann, W.-J., Lehel, S., Baare, W., Knudsen, G. M., & Hasselbalch, S. G. (2010, September). The first human in vivo study of 5-HT<sub>4</sub> receptor

binding in Alzheimer's disease. In EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY (Vol. 17, pp. 265-265).

Kuehn, A.A., Neumann, W.-J., Huebl, J., Bruecke, C., Capelle, H.H., & Krauss, J. (2011, May). Pallidal and thalamic local field potentials in patients with Tourette-syndrome. In MOVEMENT DISORDERS (Vol. 26, pp. S89-S89).

Neumann, W.-J., Hübl, J., Brücke, C., Capelle, H.H., Krauss, J.K., & Kühn, A.A. (2011). P12 Pallidal and thalamic local field potentials in patients with Tourette-syndrome. Basal Ganglia, 1(2), 109-110.

Neumann, W.-J., Huebl, J., Brücke, C., Capelle, H.H., Lütjens, G., Krauss, J.K., Kühn, A.A. Increased 6-10 Hz activity recorded from the basal ganglia and the thalamus in patients with Tourette-Syndrome. Stereotact Funct Neurosurg 2012; 90 (suppl 1): 1-202

Neumann, W.-J., Hübl, J., Brücke, C., Gabriels, L., Brown, P., Nuttin, B., Kühn, A.A. Local field potentials of the bed nucleus of stria terminalis in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder. Symposium of the Clinical Research Group 247 - Berlin, Germany – 2012

Neumann, W.-J., Hübl, J., Brücke, C., Capelle, H.H., Krauss, J.K., Kühn, A.A. Pallidale und thalamische Oszillationen bei Patienten mit Tourette-Syndrom. Klin Neurophysiol 2012; 43 - V095 DOI: 10.1055/s-0032-1301490

Neumann, W.-J., Huebl, J., Bruecke, C., Capelle, H.H., Mueller-Vahl, K., Krauss, J. K., & Kuehn, A.A. (2012, June). Movement related activation-inhibition signaling through pallidal and thalamic oscillations in patients with Tourette syndrome. In MOVEMENT DISORDERS (Vol. 27, pp. S320-S320).

Neumann, W.-J., Hübl J., Brücke, C., Gabriels, L., Brown, P., Nuttin, B., Kühn, A.A. Local field potentials of the bed nucleus of stria terminalis in patients with major depressive and obsessive compulsive disorder  
Klin Neurophysiol 2013; 44 - P135 DOI: 10.1055/s-0033-1337276

## **Danksagung**

Ich möchte meine Dankbarkeit all denen Leuten gegenüber aussprechen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Als erstes möchte ich Andrea Kühn für die exzellente Betreuung, das Vertrauen und die Unterstützung danken. Meinen Kollegen und Mitstreitern, Christof Brücke, Julius Hübl, Daniel Kroneberg, Angela Merkl, Andreas Horn, Ettore Accolla und Julia Schanda danke ich für die lustigen Jahre, Monate, Stunden und Minuten im Labor, die geteilten Zimmer auf den Konferenzen und die Abende im Föhrer Eck, die mich jeden Tag neu motiviert haben, morgens oder wenigstens mittags aufzustehen. Ich möchte meinen Freunden und Kommilitonen Ludwig Rasche und Katerina Hadjiyska dafür danken, dass sie mich durch das Studium getragen haben, ohne euch wäre es mir noch länger vorgekommen, als es schon war. Meiner Familie danke ich dafür, dass sie mich immer in allem was ich gemacht habe vertrauensvoll unterstützt hat. Ein besonderer Dank gilt Inga Pontow, die mich über die Jahre gefangen und geworfen hat und ohne die ich nicht der Mensch wäre, der ich bin.