

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

DISSERTATION

**WIRKMECHANISMUS DER PALLIDALEN TIEFEN
HIRNSTIMULATION BEI PATIENTEN MIT DYSTONIE**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ewgenia Barow
aus Petrowka, Kasachstan

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	3
Eidesstattliche Versicherung	5
Anteilsklärung an der vorgelegten Publikation	7
Auszug aus der Journal Summary List	9
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	11
Lebenslauf	25
Publikationsliste	27
Danksagung	29

Zusammenfassung

Die pallidale tiefe Hirnstimulation (THS) bei Patienten mit einer schweren, medikamentös unzureichend behandelbaren Dystonie ist eine gut etablierte Therapie, die zu einer außerordentlichen Verbesserung der motorischen Beschwerden führt. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch bis heute nicht endgültig verstanden. Aus elektrophysiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass Aufnahmen pallidaler lokaler Feldpotentiale (LFP) bei Patienten mit Dystonie erhöhte synchrone Oszillationen im niedrigfrequenten Bereich (4-12 Hz) zeigen, die insbesondere mit phasischen dystonen Bewegungen kohärent sind. Folglich wird vermutet, dass pallidale THS zu einer Verminderung dieser pathologisch erhöhten Oszillationen innerhalb des kortiko-basalen Netzwerkes und somit zu einer Abnahme der unwillkürlichen Muskelkontraktionen führt.

In der vorliegenden Arbeit wurden pallidale LFP aus 16 Hemisphären von 12 Patienten mit unterschiedlichen Formen einer Dystonie, die sich einer THS unterzogen, untersucht. Unter Verwendung eines speziell angefertigten Vorverstärkers, konnten erstmalig LFP unter laufender pallidaler, hochfrequenter Stimulation (HFS) abgeleitet werden. Das parallele Aufzeichnen von EEG-Aktivität über motorischen Kortexarealen und EMG-Aktivität aus betroffenen Halsmuskeln vor und im Anschluss an die pallidale HFS ermöglichte, über Berechnungen von Kohärenzen, die Untersuchung des Stimulationseffektes innerhalb des kortiko-basalen Netzwerkes.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass pallidale HFS zu einer signifikanten Abnahme der mittleren 4-12 Hz Aktivität um bis zu $24.8 \pm 7.0\%$ bei Patienten mit vorrangig phasischen dystonen Bewegungen führte. Ferner war innerhalb der ersten 30 s nach Stimulationsende auch eine signifikante Abnahme der LFP-EEG Kohärenzen im Bereich von 4-12 Hz nachweisbar. LFP-EMG Kohärenzen wurden hauptsächlich bei Patienten mit phasischen dystonen Bewegungen beobachtet und waren unmittelbar nach HFS ebenfalls unterdrückt.

Wir konnten demonstrieren, dass HFS zu einer Suppression der pathologisch erhöhten niedrigfrequenten pallidalen Aktivität bei Patienten mit phasischen dystonen Bewegungen führen kann. Diese phasischen dystonen Komponenten scheinen am schnellsten auf HFS anzusprechen, sodass sie mit der direkten Modulation pathologischer Basalganglien-Aktivität assoziiert werden können. Demgegenüber scheint die Verbesserung der tonischen dystonen Bewegungen von längerfristigen HFS-induzierten plastischen Veränderungen im kortiko-basalen Netzwerk abhängig zu sein, vergleichbar mit dem verzögerten klinischen Wirkeffekt.

Abstract

Pallidal deep brain stimulation (DBS) is a well-established and highly reliable therapy for severe, medically refractory dystonia, which markedly improves motor symptoms. However, the predictors of clinical outcome are not well known and the precise mechanism of action is still not entirely understood. Electrophysiological studies in patients with dystonia have revealed evidence for disease-specific enhanced low frequency activity (4-12 Hz) in pallidal local field potential (LFP) recordings causing characteristic dystonic movements. One hypothesis posits that disruption of abnormally enhanced low frequency activity may thus represent one of the potential mechanisms of DBS.

Our aim was to assess whether pallidal high-frequency stimulation (HFS) suppresses local activity, and, if so, whether this effect is propagated along the basal ganglia-motor cortical network to reduce involuntary movements. To explore this, pallidal LFPs were recorded from DBS electrodes implanted in 16 hemispheres of 12 dystonia patients using a specially designed amplifier that allows simultaneous monopolar high-frequency stimulation (HFS) at therapeutic parameter settings and LFP recordings of the same target. For coherence analysis EEG activity over motor areas and EMG activity from affected neck muscles were recorded before and immediately after cessation of HFS.

In line with previous studies we were able to confirm the presence of enhanced low frequency activity (4-12 Hz) in all patients with dystonia. Moreover, we could show that HFS led to a significant reduction of mean LFP activity at frequencies between 4 and 12 Hz by $24.8 \pm 7.0\%$ in patients with predominantly phasic dystonic movements. In addition, a significant decrease of EEG-LFP coherence in the 4-12 Hz range was revealed for the time period of 30 s after switching off HFS. EMG-LFP coherence was mainly found in patients with phasic dystonic movements showing a peak in the 4-12 Hz range, which likewise was suppressed after HFS.

We conclude that HFS may show immediate effects on local synchronized pallidal activity in patients with phasic dystonia as well as modulation of network activity to motor cortical areas and dystonic muscles. It could be speculated that frequency-specific suppression of 4-12 Hz activity by pallidal HFS may directly be related to the reduction of phasic dystonic movements that are known to be the quickest to respond to HFS. In contrast, amelioration of tonic dystonic features may depend on long-term plastic changes at multiple levels of the basal ganglia-motor cortical network similar to the delayed clinical improvement.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ewgenia Barow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Wirkmechanismus der pallidalen tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit Dystonie“ 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 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 etwaiger Publikation zu dieser Dissertation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der vorgelegten Publikation

Ewgenia Barow hatte folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:

Barow E, Neumann WJ, Brucke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kuhn AA, Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain* 2014; doi: 10.1093/brain/awu258.

Beitrag im Einzelnen:

- Entwurf und Anfertigung des Ethikantrages, der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung
- Durchführung des überwiegenden Anteils der Experimente
- Primäre Auswertung der Ergebnisse
- Entwurf des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin (Prof. Andrea A. Kühn)

Unterschrift der Doktorandin (Ewgenia Barow)

Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

2013 JCR Science Edition

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

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

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 251)

Navigation icons: Home, Previous, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, Next, Last

Page 1 of 13

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ^j						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	NAT REV NEUROSCI	1471-003X	30120	31.376	37.472	6.161	62	6.9	0.08910	16.749
<input type="checkbox"/>	2	ANNU REV NEUROSCI	0147-006X	13345	22.660	28.613	1.542	24	>10.0	0.02782	14.981
<input type="checkbox"/>	3	TRENDS COGN SCI	1364-6613	18076	21.147	18.920	2.983	60	7.9	0.04390	8.357
<input type="checkbox"/>	4	NEURON	0896-6273	71989	15.982	16.485	2.918	367	8.1	0.22641	8.664
<input type="checkbox"/>	5	MOL PSYCHIATR	1359-4184	13902	15.147	14.196	3.500	132	5.4	0.03938	4.670
<input type="checkbox"/>	6	NAT NEUROSCI	1097-6256	46095	14.976	16.273	3.725	236	7.4	0.15151	8.584
<input type="checkbox"/>	7	BEHAV BRAIN SCI	0140-525X	7017	14.962	22.821	4.476	21	>10.0	0.00969	10.340
<input type="checkbox"/>	8	TRENDS NEUROSCI	0166-2236	18523	12.902	14.345	2.534	73	9.9	0.03691	6.394
<input type="checkbox"/>	9	ANN NEUROL	0364-5134	33670	11.910	11.353	1.893	178	9.5	0.06321	4.180
<input type="checkbox"/>	10	PROG NEUROBIOL	0301-0082	11310	10.301	10.570	1.745	51	9.1	0.02122	3.475
<input type="checkbox"/>	11	NEUROSCI BIOBEHAV R	0149-7634	15111	10.284	11.075	1.401	207	6.7	0.03843	3.729
<input checked="" type="checkbox"/>	12	BRAIN	0006-8950	44457	10.226	10.846	2.125	272	8.2	0.09020	3.870
<input type="checkbox"/>	13	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	12284	9.777	8.854	2.717	120	6.5	0.03093	3.076
<input type="checkbox"/>	14	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	40687	9.472	10.347	2.883	239	7.4	0.08177	3.332
<input type="checkbox"/>	15	SLEEP MED REV	1087-0792	3512	9.141	9.320	2.186	43	6.2	0.00922	3.203
<input type="checkbox"/>	16	CEREB CORTEX	1047-3211	24708	8.305	8.372	2.410	268	6.3	0.07676	3.458
<input type="checkbox"/>	17	NEUROPSYCHOPHARMACOL	0893-133X	21567	7.833	8.518	1.765	255	6.0	0.05761	2.818
<input type="checkbox"/>	18	J PINEAL RES	0742-3098	6136	7.812	5.961	2.011	88	5.9	0.00753	0.918
<input type="checkbox"/>	19	NEUROSCIENTIST	1073-8584	3594	7.618	6.491	1.702	47	6.6	0.00918	2.364
<input type="checkbox"/>	20	FRONT NEUROENDOCRIN	0091-3022	3070	7.581	10.579	1.160	25	5.4	0.00932	3.398

Journals 1 - 20 (of 251)

Navigation icons: Home, Previous, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, Next, Last

Page 1 of 13

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Barow E, Neumann WJ, Brucke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kuhn AA. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. Brain 2014; doi: 10.1093/brain/awu258.

DOI-Verlinkung:

<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awu258>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalarbeit

Barow E, Neumann WJ, Brucke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kuhn AA. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain* 2014; doi: 10.1093/brain/awu258.

Kongressbeiträge

Barow E, Huebl J, Capelle HH, Krauss JK, Kupsch A, Schneider GH, Thevathasan W, Brown P, Kuehn AA. Deep brain stimulation can suppress low frequency activity in patients with phasic dystonia. *Mov Disord* 2011; 26: 89.

Barow E, Huebl J, Capelle HH, Krauss JK, Kupsch A, Schneider GH, Thevathasan W, Brown P, Kuehn AA. 4-12 Hz oscillatory activity is suppressed during deep brain stimulation in patients with phasic dystonia. *Klin Neurophysiol* 2012; 43 - P085.

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Andrea Kühn für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung während der gesamten Dauer meines Promotionsvorhabens. Zahlreiche Anregungen sorgten immer wieder für Motivationsschübe und Diskussionen für neue Ideen.

Eine große Dankbarkeit gilt auch allen Koautoren der Publikationsarbeit: Julian Neumann für die Mitarbeit bei der Auswertung der erhobenen Daten, Christof Brücke für die Assistenz bei den Untersuchungen und das Erheben klinischer Scores, Julius Hübl für die Anleitung in die digitale Signalverarbeitung und –analyse, Andreas Horn für die Unterstützung bei der individuellen Elektrodenlokalisierung anhand der MRT-Bildgebung, Peter Brown, Joachim Krauss und Gerd-Helge Schneider für die klinische Zusammenarbeit und kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Zuletzt möchte ich besonders meiner Familie und meinen Freunden für die uneingeschränkte Unterstützung, gerade in den letzten Monaten des Promotionsvorhabens, danken.