

Klinische Forschergruppe KFO 247

Tiefe Hirnstimulation.

Wirkmechanismus, Kortex-Basalganglie-Physiologie und Therapieoptimierung

Sprecher: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Leiterin: Prof. Dr. med. Andrea A. Kühn

Klinischer Koordinator: Prof. Dr. med. Andrea Kupsch

STELLENAUSSCHREIBUNG

Universitätsmedizin Berlin

Die Charité – Universitätsmedizin Berlin ist eine Einrichtung der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin. Sie hat als eines der größten Universitätsklinika Europas mit bedeutender Geschichte eine führende Rolle in Forschung, Lehre, Krankenversorgung und Pflege. Aber auch als modernes Unternehmen mit Zertifizierungen im medizinischen, klinischen und im Management-Bereich tritt die Charité hervor.

In der von der DFG geförderten **Klinischen Forschergruppe „Tiefe Hirnstimulation. Wirkmechanismus, Kortex-Basalganglien-Physiologie und Therapieoptimierung“** sind ab dem 1. November 2010 folgende Stellen für die Dauer von 3 Jahren (Verlängerung möglich) zu besetzen:

- **6 wissenschaftliche Mitarbeiter/-innen (Postdoc, E13/Ä1)**
- **Lab-Manager/-in (neurophysiologisches Labor, EEG/LFP; E13/Ä1)**
- **Arzt/Ärztin (Ä2) Schwerpunkt Bewegungsstörungen**
- **technische Assistent/-in (tierexperimenteller Bereich; E9)**
- **Sekretär/-in (E6)**

Kennziffer: DM.167.10

Zur Bewerbung aufgefordert sind **Mediziner, Naturwissenschaftler und Psychologen** die gemeinsam in 9 innovativen tierexperimentellen, neurophysiologischen und klinischen Projekten die tiefe Hirnstimulation erforschen möchten. Schwerpunkte sind hierbei Neuroplastizität, neuronale Oszillationen, Neurocomputation, emotionale Reizverarbeitung, Linguistik, Bildgebung und THS bei M. Parkinson. Die **Forschungsstellen** sind in den AGs von Prof. Draganski, Prof. Curio, Prof. Haynes, PD Klostermann, Prof. Kühn, Prof. Kupsch an der Charité und am Bernstein Center for Computational Neuroscience zu besetzen.

Aufgabenschwerpunkt des **Lab-Managers (Postdoc)** ist die Organisation und Durchführung der klinisch-neurophysiologischen Untersuchungen am Patienten (EEG/LFP/TMS). Es können auch eigene Forschungsprojekte realisiert werden.

Aufgabengebiete der/s **technischen Assistent/in** (in tierexperimentellen Projekten) umfassen Histologie (einschließlich Immunzytochemie), Biochemie (einschließlich molekularbiologische Techniken) und Verhaltensbeobachtungen.

Aufgabengebiet der **Sekretärin** ist die Koordination aller klinischen und forschungsrelevanten Aufgaben der KFO-Mitglieder. Gute Englischkenntnisse sind erwünscht.

Bewerbungen sind ausschließlich in elektronischer Form unter der Kennziffer DM.167.10 bis zum **15.11.2010** an die Projektleiter zu richten (KFO247@charite.de). Für nähere Auskünfte steht die Leiterin der KFO, Prof. Andrea Kühn, zur Verfügung (andrea.kuehn@charite.de).

Zusatzinformation:

Die Charité – Universitätsmedizin Berlin trifft Ihre Personalentscheidungen nach Eignung, Befähigung und fachlicher Leistung. Bei gleicher Eignung bevorzugen wir schwer behinderte Menschen. Außerdem streben wir eine Erhöhung des Anteils von Frauen am wissenschaftlichen Personal an und fordern Frauen nachdrücklich auf, sich zu bewerben. Bei gleichwertiger Qualifikation werden Frauen im Rahmen der rechtlichen Möglichkeiten vorrangig berücksichtigt.

Bewerbungsunterlagen können leider nur zurückgeschickt werden, wenn ein ausreichend frankierter Rückumschlag beiliegt. Evtl. anfallende Reisekosten werden nicht erstattet.

Klinische Forschergruppe KFO 247

Tiefe Hirnstimulation.

Wirkmechanismus, Kortex-Basalganglie-Physiologie und Therapieoptimierung

Projektübersicht

- Projekt 1: Zelluläre Plastizität bei hochfrequenter Stimulation im Nucleus subthalamicus von Parkinson-Mäusen**
(Univ.-Prof. Dr. med. habil. Rosemarie Grantyn)
- Projekt 2: Mechanismen nigraler Neuroprotektion und striataler Neuroplastizität nach chronischer STN-THS**
(Prof. Dr. med. Andreas Kupsch; Dr. med. Daniel Harnack)
- Projekt 3: Raumzeitliche Dynamik neuronaler Oszillationen in den Basalganglien und im Thalamus und ihre Implikationen für Bewegungsstörungen**
(Dr. rer. nat. Vadim V. Nikulin; Prof. Dr. med. Gabriel Curio)
- Projekt 4: Subkortikale Vorbereitung von selbstregulierten Entscheidungen**
(Univ.-Prof. Dr. rer. nat. John D. Haynes, Univ.-Prof. Dr. Ing. Fred. Hamker; Juniorprof. Dr. med. Andrea A. Kühn)
- Projekt 5: Emotionale Reizverarbeitung in der limbischen Kortex-Basalganglien-Schleife**
(Juniorprof. Dr. med. Andrea A. Kühn)
- Projekt 6: Wirkungen tiefer Hirnstimulation auf Sprech- und Sprachfunktionen**
(PD Dr. med. Fabian Klostermann; Univ.-Prof. Dr. phil., Dipl.-Psych. Angela D. Friederici)
- Projekt 8: MRT-basierte Darstellung der anatomischen Konnektivität innerhalb der Kortex-Basalganglien-Schleife**
(Dr. med. Bogdan Draganski; Dr. med. Georg Bohner)
- Projekt 9: Zieloptimierung bei STN-THS: STN-proper vs. caudale Zona incerta**
(Prof. Dr. med. Andreas Kupsch; Juniorprof. Dr. med. Andrea A. Kühn; Dr. med. Gerd-Helge Schneider)
- Projekt 10: Tiefe Hirnstimulation bei affektiven Störungen und deren Modellen**
(Univ.-Prof. Dr. med. Malek Bajbouj; Univ.-Prof. Dr. med. Christine Winter)

Projekt 3: Raumzeitliche Dynamik neuronaler Oszillationen in den Basalganglien und im Thalamus und ihre Implikationen für Bewegungsstörungen

Antragsteller:

Vadim V Nikulin, PhD Neurophysics Group Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12203 Berlin	Gabriel Curio, Prof. Dr. med. Neurophysics Group Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12203 Berlin
--	---

Zusammenfassung

Neuronale Verarbeitung wird häufig bezüglich kurzfristiger Synchronisation, z.B. Phasenbeziehungen, untersucht. Vor kurzem wurde gezeigt, dass kortikale Aktivität zeitlich langfristige Korrelationen aufweist, die auf einen für die Verarbeitung von Information optimalen Netzwerkzustand hinweisen. Es ist bislang ungeklärt, ob derartige zeitliche Korrelationen auch in subkortikalen Strukturen auftreten. In dieser Studie sollen daher komplexe zeitliche Dynamiken neuronaler Oszillationen untersucht werden, die bei Patienten mit zur Tiefenhirnstimulation implantierten Elektroden gemessen werden. Wir werden analytische Ansätze der statistischen Physik - wie die Trend-bereinigte Fluktuations- und Entropieanalyse - adaptieren, um zeitliche Korrelationen zu charakterisieren, die sich potentiell über Hunderte von Sekunden erstrecken. Des Weiteren werden wir kortiko-thalamische und kortiko-Basalganglien Interaktionen analysieren, die über multiple Zeitskalen reichen; ein Fokus wird dabei auf kausalen Interaktionen zwischen diesen Strukturen liegen. Zusätzlich werden wir den Einfluss spontaner Oszillationen in thalamo-basalen Netzwerken auf die behaviorale Performanz und die neuronale Verarbeitung unterschiedlicher Aufgaben untersuchen. Schließlich werden wir sowohl die zeitliche Struktur spontaner Aktivität als auch den Zusammenhang zwischen neuronalen Oszillationen in unterschiedlichen Frequenzbändern zu klinischen Defiziten in Bezug setzen, um neue Aspekte neuronaler Mechanismen bei Bewegungsstörungen zu untersuchen.

Projekt 4: Subkortikale Vorbereitung von selbstregulierten Entscheidungen:

<p>Antragsteller: John-Dylan Haynes, Prof. Dr. rer. nat. Bernstein Center for Computational Neuroscience Charité – Universitätsmedizin Berlin Haus 6, Philippstrasse 13 10115 Berlin</p>	<p>Fred Hamker, Prof. Dr. Ing. Fakultät für Informatik Technische Universität Chemnitz Professur Künstliche Intelligenz Strasse der Nationen 62 09107 Chemnitz</p>
<p>Andrea Kühn, Prof. Dr. med. Klinik und Poliklinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>	

Zusammenfassung

Bereits mehrere hundert ms vor der bewussten Entscheidung zu einer einfachen Bewegung kommt es zu neuronalen Aktivierungen im supplementärmotorischen Areal (SMA) und im frontopolaren Kortex. Diese Areale bereiten wahrscheinlich bewusste Entscheidungen mit vor und sind zum Teil sogar mehrere Sekunden vor Bewegungsbeginn aktiv. Allerdings ist noch wenig darüber bekannt, welche Rolle die Basalganglien (BG) an diesen Vorbereitungsprozessen spielen. Die BG stellen einen wichtigen Verbindungspfad vom präfrontalen Kortex (PFC) zu motorischen Hirnregionen dar und sind durch mehrfache Rückkopplungsschleifen mit PFC und Motorkortex verbunden. In diesem Projekt wird die Frage untersucht, inwiefern die motorischen Areale spezifischer Basalganglienkerne und des Thalamus bei der Vorbereitung bewusster Entscheidungen eine Rolle spielen. Dabei werden zunächst einfache motorische Handlungen untersucht, später werden Entscheidungen zur Ausführung kognitiver Handlungen (Rechenaufgaben) untersucht. Auf der Basis der so gewonnenen zeitlichen Parameter soll ein Computermodell der Interaktion von Kortex und Basalganglien (weiter-)entwickelt werden, d.h. die Systemprozesse, die einer Entscheidung zugrunde liegen sollen weitgehend autonom vom Modell simuliert werden. Hierbei werden die BG als Interface für die präfrontale und motorische Schleife angesehen, wo Informationen aus den parallelen BG-Schleifen integriert werden.

Schleife

Antragsteller:

Andrea A. Kühn, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Zusammenfassung

Affektive Störungen wie emotionale Labilität, Depression, aber auch manische Episoden werden als Nebenwirkung bei bis zu 25% der Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) während der tiefen Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) beobachtet. Dem gegenüber steht die therapeutisch gewünschte Affektmodulation durch THS in limbischen Arealen bei Patienten mit therapierefraktärer Depression (TRD). Es ist bisher weitgehend ungeklärt, wie die Stimmungslage eines Patienten durch THS beeinflusst wird, welche spezifische Rolle die unterschiedlichen Relais-Stationen im limbischen Regelkreis für die emotionale Reizverarbeitung spielen und welche Patienten gefährdet sind oder aber am besten von der Therapie profitieren. Mittels direkter Ableitung von Multi-Unit-Aktivität und lokalen Feldpotentialen aus THS-relevanten Arealen der limbischen Kortex-BG-Schleife (STN, subgenuales Cingulum, Ncl. Accumbens und Bed nucleus der Stria terminalis) sollen neuronale Korrelate der affektiven Reizverarbeitung bei Patienten mit IPS und TRD charakterisiert und mit behavioralen und klinischen Parametern korreliert werden, um den Einfluss der THS auf Emotionalität besser zu verstehen. Ziel ist es, elektrophysiologische Marker zu charakterisieren, um IPS Patienten mit erhöhtem Risiko für affektive Störungen zu identifizieren, wohingegen bei Depressionspatienten Marker als Prädiktoren für den zu erwartenden Therapieeffekt nach THS, zur Zielpunktbestimmung und Optimierung der THS-Stimulationsparameter erforscht werden sollen.

Antragsteller:

Fabian Klostermann, PD Dr. med. Klinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 12203 Berlin	Angela D. Friederici, Prof. Dr. phil. Abteilung für Neuropsychologie Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Stephanstraße 1 04103 Leipzig
--	--

Zusammenfassung

Während die tiefe Hirnstimulation (THS) die Primärsymptome verschiedener Bewegungsstörungen positiv beeinflusst, wurden heterogene und somit weniger kalkulierbare Veränderungen von Sprech- und Sprachleistungen unter dieser Therapie beobachtet. Diesem Problem nähert sich das folgende Projekt auf unterschiedlichen Ebenen. Aufbauend auf Vorarbeiten der Antragsteller soll mit neurophysiologischen, psychometrischen und behavioralen Methoden untersucht werden, ob und welche Funktionen THS-Zielregionen in der Verarbeitung von Sprache haben. In Kooperation mit den Projekten 3, 8 und 9 des Gesamtantrags sollen dadurch einerseits klinisches Optimierungspotenzial der Methode identifiziert bzw. perspektivisch ausgeschöpft werden und andererseits neuroanatomische und funktionelle Modelle kortiko-basaler Sprachverarbeitung fortentwickelt werden.

Projekt 8: MRT-basierte Darstellung der anatomischen Konnektivität innerhalb der Kortex – Basalganglien Schleife

<p>Antragsteller: Bogdan Draganski, Dr.med. Klinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p> <p>2. Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Stephanstrasse 1a 04103 Leipzig</p>	<p>Georg Bohner, Dr. med. Institut für Radiologie mit Abt. Neuroradiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>
---	--

Zusammenfassung

Die präoperative Lokalisation der Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation (THS) ist aufgrund der anatomischen Variabilität im Bereich der Basalganglien (BG) und Thalamus problematisch. Allerdings wird der Therapieerfolg der THS wesentlich durch eine optimale Elektrodenposition bestimmt. Die unzureichenden Kenntnisse über die individuelle Topographie funktioneller Subareale der BG des Menschen stellt ein Hindernis zur optimalen Zielpunkt-Planung vor THS Implantation und Vorhersage des therapeutischen Erfolgs dar.

Neue methodische Entwicklungen aus der eigenen Gruppe auf dem Gebiet der nicht-invasiven probabilistischen Traktographie von diffusionsgewichteten kernspintomographischen (MRT) Daten erlauben die zuverlässige intraindividuelle Exploration von Thalamus/BG-Subarealen innerhalb theoretisch, tierexperimentell und neurophysiologisch gut definierter funktioneller kortiko-subkortikaler Schleifen.

Ziel unseres Projekts ist die präzise und zuverlässige *in vivo* Darstellung der funktionellen Subareale der BG und Thalamus bei Patienten vor geplanter THS. Die neuroanatomischen Daten sollen für die Bestimmung eines optimalen Elektrodenzielpunktes zur THS genutzt und mit dem klinischen Erfolg der THS sowie neurophysiologischen Parametern der intraoperativen Ableitungen korreliert werden.

Projekt 9: Zielpunktoptimierung bei STN-THS: STN-proper vs. caudale Zona incerta

Antragsteller:

<p>Andreas Kupsch, Prof. Dr. med. Klinik und Poliklinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>	<p>Andrea Kühn, Prof. Dr. med. Klinik und Poliklinik für Neurologie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>
<p>Gerd-Helge Schneider, Dr. med. Klinik für Neurochirurgie Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p>	

Zusammenfassung

Der Nucleus subthalamicus (STN) ist als Zielgebiet der tiefen Hirnstimulation (THS) bei der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) etabliert. Axiale Symptome wie Gehen und Dysarthrie sprechen weniger gut auf eine STN-THS an. Nicht-kontrollierte, retrospektive Studien legen nahe, dass die THS der caudalen Zona incerta (cZI) einer STN-proper-Stimulation hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsprofil überlegen sein könnte (Plaha et al. 2006). Die Autoren folgern, dass ggf. THS-induzierte Dysarthrie oder Gangstörungen auf eine Aktivierung prälemniskaler Fasern zurückzuführen sein könnten, die durch eine THS der cZI vermieden werden könnte. Es fehlen jedoch bisher aussagekräftige, kontrollierte Studien, die definitive Schlussfolgerungen bezüglich Zielpunktoptimierung der THS bei IPS erlauben. Diese Lücke in der internationalen Literatur soll mit der vorliegenden Studie geschlossen werden. In der hier geplanten prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie soll die Hypothese überprüft werden, ob die THS der cZI hinsichtlich klinischer Effektivität auf die motorischen Symptome bei IPS und ihrem Nebenwirkungsprofil (insbesondere in Bezug auf Dysarthrie, Gangstörung und affektive Störungen) der STN-proper-THS überlegen ist. Die Studie ist bereits international registriert (NCT00888095); Ethikvotum und clinical record files (CRFs) für die Studie liegen vor.