

Aus den Kliniken für Neurologie und Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin und dem
Neurovascular Research Laboratory der Harvard Medical School

DISSERTATION

Transiente Ungleichgewichte zwischen
Sauerstoffangebot und -verbrauch erklären die Entstehung von
Peri-Infarkt Depolarisationen bei ischämischem Schlaganfall
– Untersuchungen am Mausmodell sowie an Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel von Bornstädt

aus Wernigerode

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abstrakt	2
Eidesstattliche Versicherung mit Anteilserklärung	6
Auszug aus der Journal Summary List	8
Publikation	9
Supplements	25
Lebenslauf	38
Publikationsliste	40
Danksagung	41

Abstrakt

Peri-Infarkt Depolarisationen (PID) sind scheinbar spontane Depolarisierungswellen, die weite Teile des Peri-Infarktgewebes überstreichen. Sie kommen mit hoher Inzidenz sowohl in Tiermodellen als auch bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall vor. Über eine Verringerung des zerebralen Blutflusses führen sie zu einer bedeutenden Ausbreitung des ischämischen Hirnareals. Unsere Studie befasst sich mit der Rolle des lokalen Gewebsstoffwechsels für die Entstehung von PID. Wir zeigen im Mausmodell und am Patienten, dass ein regionales metabolisches Ungleichgewicht PID auslöst. Dabei ist die kritisch durchblutete ischämische Randzone Ursprungsort der PID.

Um den Entstehungsmechanismus der PID im Mausmodell zu untersuchen, wurde der distale Teil (M2-Segment) der mittleren Zerebralarterie mit einem mikrovaskulären Clip verschlossen und ein Katheter in die Femoralarterie implantiert, um die systemische Physiologie zu überwachen. Zunächst testeten wir den Einfluss kortikaler Aktivität auf die Entstehung von PID. Kontralaterale somatosensorische Stimulation löste in 60% der Fälle eine PID aus. Dies galt allerdings nur für die Aktivierung des Peri-Infarktgewebes mit einem kritischen Blutfluss von ca. 30% des Ausgangszustandes. Die exakte Lokalisation des aktivierten Areals erfolgte mittels transkranieller Messung der evozierten Potentiale vor und unter Ischämie.

Den PID ging während der Stimulation eine Verringerung der lokalen Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin von 40% voraus, was auf eine dysfunktionale neurovaskuläre Kopplung im Peri-Infarktareal hindeutet. Deshalb verfolgten wir das Konzept eines lokalen Sauerstoffmangels als Entstehungsmechanismus der PID. Erwartungsgemäß blockierten sowohl die Applikation von Tetrodotoxin, einem Inhibitor spannungsabhängiger Natriumkanäle, als auch normobare Hyperoxie die Entstehung von PID während somatosensorischer Stimulation. Umgekehrt war es durch eine definierte Senkung des systemischen Blutdrucks möglich, reproduzierbar PID zu triggern. Gleiches galt für eine Verringerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf unter 90mmHg. Dieser Zusammenhang eines Abfalls des lokalen Sauerstoffpartialdrucks mit der Inzidenz von PID ließ sich auch an Patienten mit ischämischem Infarkt nachweisen.

Schließlich bestimmten wir die Auswirkungen der ausgelösten PID auf den zerebralen Blutfluss und das Infarktvolumen. Tiere mit somatosensorischer Stimulation zeigten ein um 80% vergrößertes zerebrales Blutflussdefizit. Das Infarktvolumen war 72 Stunden nach Schlaganfall doppelt so groß wie in der nicht stimulierten Kontrollgruppe. Die Ergebnisse unserer Studie dienen der Weiterentwicklung der klinischen Akutversorgung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Somatosensorische Stimulation der Peri-Infarktregion sollte weitgehend vermieden werden, um die Inzidenz von PID zu verringern. Zudem ist die konsequente Überwachung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und des Blutdrucks entscheidend, da selbst geringfügige, kurz anhaltende Versorgungsdefizite mit hoher Wahrscheinlichkeit PID auslösen und das klinische Ergebnis des Schlaganfalls signifikant verschlechtern.

Abstract

Peri-infarct depolarizations (PID) are seemingly spontaneous waves of depolarization that spread over wide parts of the peri-infarct brain tissue. They occur with high incidence in animal models and in stroke patients as well. By worsening cerebral blood flow they lead to increased ischemic brain damage. Our study focusses on the role of local cerebral metabolism in the origin of PID. We show in a mouse model and in stroke patients that oxygen supply demand mismatch transients evoke PID. PID are triggered in a specific peri-infarct zone with critical blood flow.

To investigate the origin of PID we used distal Middle Cerebral Artery occlusion in mice after implanting a femoral artery catheter for surveillance of the systemic physiology. First we tested the influence of cortical activity on the incidence of PID. Episodic contralesional somatosensory stimulation evoked PID in 60 percent of the cases, if the activated S1 area was in a zone of critical hypoperfusion (30% of baseline bloodflow). The activated S1 cortex has been mapped measuring evoked responses transcranially before and under ischemia.

PID were preceded by a regional drop in oxy-hemoglobin of more than 40% during stimulation which indicates dysfunctional neurovascular coupling in the peri-infarct region. Therefore, we tested the concept of local supply demand mismatch of oxygen as mechanism triggering PID. As expected the local application of tetrodotoxin, an inhibitor of voltage gated sodium channels, as well as normobaric hyperoxia prevented PIDs during somatosensory stimulation. Conversely, defined drops in blood pressure or arterial partial pressure of oxygen reproducibly triggered PIDs. This correlation of local partial pressures of oxygen and PID incidence was also found in patients with ischemic stroke.

Finally we determined the effect of the triggered PID on cerebral blood flow and infarct size. Somatosensory stimulation in mice led to a blood flow deficit increased by 80%. Correspondingly, the infarct volume after 72 hours was doubled compared to the unstimulated control group. The results of our study shall improve the clinical treatment of patient with acute ischemic stroke. Somatosensory stimulation of the peri-infarct region should be limited to reduce the incidence of PID. Blood pressure and arterial

partial pressure of oxygen should be stabilized consequently, as even small drops trigger PID with high confidence and thereby worsen the clinical outcome of cerebral ischemia.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Daniel von Bornstädt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Transiente Ungleichgewichte zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch erklären die Entstehung von Peri-Infarkt Depolarisationen bei ischämischem Schlaganfall – Untersuchungen am Mausmodell sowie an Patienten“ 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.“

31.8.2015

Daniel von Bornstädt

Datum

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, Zheng Y, Dilekoz E, Qin T, Sandow N, Kura S, Eikermann-Haerter K, Endres M, Boas DA, Moskowitz MA, Lo EH, Dreier JP, Woitzik J, Sakadžić S, Ayata C

Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations.

Neuron. 2015 Mar 4;85(5):1117-31.

Beitrag im Einzelnen:

Planung und Durchführung aller in vivo Experimente mit Verschluss der mittleren Zerebralarterie; Durchführung und Auswertung des Laser Speckle Imaging und des Multispectral Reflectance Imaging; Gehirnentnahme; 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid Färbung und Hämatoxilin-Eosin-Färbung, Durchführung der elektrophysiologischen Messung für Figure S3; Mitarbeit bei der elektrophysiologischen Messung für Figure 2C und Figure S1. Statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit Cenk Ayata und Katharina Eikermann Haerter. Erstellung des Manuskripts in Zusammenarbeit mit Cenk Ayata.

Daniel von Bornstädt

Prof .Dr. med. Matthias Endres

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

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

Sorted by: **Impact Factor** SORT AGAIN

Journals 1 - 20 (of 252)

Navigation: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

Page 1 of 13

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						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	32989	31.427	38.997	3.712	59	7.4	0.08302	16.879
<input type="checkbox"/>	2	TRENDS COGN SCI	1364-6613	20396	21.965	22.500	3.150	60	8.2	0.04593	9.493
<input type="checkbox"/>	3	BEHAV BRAIN SCI	0140-525X	7562	20.771	24.308	2.750	20	>10.0	0.01106	10.689
<input type="checkbox"/>	4	ANNU REV NEUROSCI	0147-006X	13226	19.320	25.920	1.320	25	>10.0	0.02428	13.617
<input type="checkbox"/>	5	NAT NEUROSCI	1097-6256	50204	16.095	17.154	4.276	221	7.7	0.15522	8.817
<input checked="" type="checkbox"/>	6	NEURON	0896-6273	77446	15.054	16.839	3.221	399	8.1	0.22364	8.679
<input type="checkbox"/>	7	MOL PSYCHIATR	1359-4184	14510	14.496	13.834	3.152	151	5.4	0.04325	5.005
<input type="checkbox"/>	8	TRENDS NEUROSCI	0166-2236	19082	13.555	14.695	2.441	68	>10.0	0.03369	6.263
<input type="checkbox"/>	9	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	13098	10.762	9.762	2.500	116	6.7	0.03331	3.477
<input type="checkbox"/>	10	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	40812	10.255	10.359	2.667	210	7.7	0.07960	3.549
<input type="checkbox"/>	11	PROG NEUROBIOL	0301-0082	11430	9.992	10.487	2.839	62	9.4	0.02017	3.549
<input type="checkbox"/>	12	ANN NEUROL	0364-5134	32934*	9.977	10.792	1.970	167	9.9	0.06061	4.171
<input type="checkbox"/>	13	J PINEAL RES	0742-3098	6906	9.600	7.227	1.862	87	5.9	0.00818	1.119
<input type="checkbox"/>	14	BRAIN	0006-8950	44379	9.196	10.418	2.422	244	8.5	0.08500	3.842
<input type="checkbox"/>	15	NEUROSCI BIOBEHAV R	0149-7634	16868	8.802	10.528	1.657	198	6.4	0.04128	3.592
<input type="checkbox"/>	16	CEREB CORTEX	1047-3211	26191	8.665	8.335	2.043	282	6.7	0.06937	3.287
<input type="checkbox"/>	17	SLEEP MED REV	1087-0792	3919	8.513	9.258	2.062	48	6.6	0.00960	3.242
<input type="checkbox"/>	18	SOC COGN AFFECT NEUR	1749-5016	3937	7.372	7.332	0.888	250	3.3	0.01565	2.587
<input type="checkbox"/>	19	NEUROPSYCHOPHARMACOL	0893-133X	22005	7.048	8.168	1.582	292	6.4	0.05016	2.642
<input type="checkbox"/>	20	FRONT NEUROENDOCRIN	0091-3022	3146	7.037	9.656	2.556	36	5.9	0.00802	3.210

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Journals 1 - 20 (of 252)

Navigation: [1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]

Page 1 of 13

von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, Zheng Y, Dilekoz E, Qin T, Sandow N, Kura S, Eikermann-Haerter K, Endres M, Boas DA, Moskowitz MA, Lo EH, Dreier JP, Woitzik J, Sakadžić S, Ayata C

Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations.

Neuron. 2015 Mar 4;85(5):1117-31.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.007>

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

Publikationsliste

von Bornstädt D, Houben T, Seidel JL, Zheng Y, Dilekoz E, Qin T, Sandow N, Kura S, Eikermann-Haerter K, Endres M, Boas DA, Moskowitz MA, Lo EH, Dreier JP, Woitzik J, Sakadžić S, Ayata C

Supply-demand mismatch transients in susceptible peri-infarct hot zones explain the origins of spreading injury depolarizations.

Neuron. 2015 Mar 4;85(5):1117-31.

IF: 15,05

Chaparro RE, Izutsu M, Sasaki T, Sheng H, Zheng Y, Sadeghian H, Qin T, von Bornstädt D, Herisson F, Duan B, Li JS, Jiang K, Pearlstein M, Pearlstein RD, Smith DE, Goldberg ID, Ayata C, Warner DS

Sustained functional improvement by hepatocyte growth factor-like small molecule BB3 after focal cerebral ischemia in rats and mice.

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2015 Feb 25. Doi:

10.1038/jcbfm.2015.23.

IF: 5,40

Lee JH, Zheng Y, von Bornstädt D, Wei Y, Balcioglu A, Daneshmand A, Yalcin N, Yu E, Herisson F, Atalay YB, Kim MH, Ahn YJ, Balkaya M, Sweetnam P, Schueller O, Poyurovsky MV, Kim HH, Lo EH, Furie KL, Ayata C

Selective ROCK2 Inhibition In Focal Cerebral Ischemia.

Annals of Clinical and Translational Neurology. 2014 Jan 1;1(1):2-14.

New Journal

von Bornstädt D, Kunz A, Endres M

Impact of particulate matter exposition on the risk of ischemic stroke: epidemiologic evidence and putative mechanisms.

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 2014 Dec 4; 34, 215–220

IF: 5,40

Danksagung

Ich danke Prof. Cenk Ayata, MD, der mich als Mentor wissenschaftlich ausbildete und mein Promotionsprojekt exzellent begleitet und vorangetrieben hat.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Matthias Endres für die Überlassung des Promotionsthemas und die Initiierung meines Auslandsaufenthaltes in Boston sowie für die hervorragende Betreuung und Förderung meiner Arbeit.

Für die Erhebung, Auswertung und Bereitstellung der Patientendaten danke ich Prof. Dr. med. Jens Dreier, PD Dr. med. Johannes Woitzik und Frau Dr. med. Nora Sandow.

Ich möchte allen Kollegen des Neurovascular Research Laboratory für die gute Zusammenarbeit danken, insbesondere Thijs Houben, PhD, für die Etablierung und Durchführung der elektrophysiologischen Messungen.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, die mich in jeder Weise tatkräftig unterstützt haben.