

Aus dem Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die längerfristigen Auswirkungen von hemiparetischem
Schlaganfall auf den muskuloskelettalen Stoffwechsel – eine
Pilotstudie.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jennifer Klaer

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Meinen Eltern und meinem Mann Benjamin

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Abstrakt..... | 4 |
| 2 | Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung..... | 7 |
| 3 | Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)..... | 9 |
| 4 | Publikation..... | 10 |
| 5 | Lebenslauf..... | 18 |
| 6 | Komplette Publikationsliste..... | 20 |
| 7 | Danksagung..... | 21 |

1 Abstrakt

Hintergrund: Hemiparetischer Schlaganfall resultiert in einer Vielzahl von strukturellen und metabolischen Gewebeeränderung der quergestreiften Skelettmuskulatur und begünstigt in Folge erheblich die körperliche Beeinträchtigung und Behinderung von Schlaganfallüberlebenden. Diese Alterationen können sich wiederum auf Leistungsvermögen und Metabolismus auswirken. Die metabolischen Prozesse in situ sind auf muskuloskelettaler Gewebeebene bislang jedoch nicht untersucht worden. Wir vermuten, dass Patienten nach hemiparetischem Schlaganfall eine eingeschränkte muskuläre Stoffwechselkapazität aufweisen und dass die Veränderungen maßgeblich die paretische im Vergleich zur nicht-paretischen Extremität betreffen.

Methoden: Unter Berücksichtigung der lokalen Gewebepfusion unterzogen sich neun männliche Schlaganfallüberlebende mit Hemiparese (Alter, 62 ± 8 Jahre; BMI 28 ± 4 kg/m²; mediane Latenzzeit seit Schlaganfall, 23 Monate mit einer Spannweite von 7 bis 34 Monaten nach Schlaganfallereignis) dynamischen In-situ-Messungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels. Eine bilaterale Mikrodialysetestung von paretischem und nicht-paretischen Musculus vastus lateralis diente zur Bestimmung der interstitiellen Markermetaboliten nach Nahrungskarenz und während einer oralen Glukosetoleranzmessung. Ferner wurden die Serumspiegel der Intermediaten sowie der systemische Energieverbrauch anhand indirekter Kalorimetrie berücksichtigt. Zum Vergleich dienten die Ergebnisse 8 gesunder, männlicher Probanden in ähnlichem Alter und mit ähnlichem BMI.

Ergebnisse: Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen paretischer und nicht-paretischer Skelettmuskulatur hinsichtlich der lokalen Gewebepfusion sowie der Nüchtern- und postprandialen Profile der interstitiellen Metaboliten Glukose, Pyruvat, Laktat und Glycerol. Gegenüber gesunden Kontrollen zeigten sich in der Patientengruppe erhöhte Nüchtern- und postprandiale Dialysat-Glycerolspiegel ($p < 0.001$) sowie höhere Plasmaparameter für freie Fettsäuren (Nüchternwerte für freie Fettsäuren; 0.63 ± 0.23 vs. 0.29 ± 0.17 mmol/L; $p = 0.004$). Die Patienten präsentierten zudem eine höhere glykolytische Aktivität mit gesteigerter Laktatproduktion nach Glukosegabe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.001$) sowie höhere RQ-Werte und einen reduzierten postprandialen Energieumsatz (jeweils $p < 0.05$).

Schlussfolgerung: Es bestand keine Diskrepanz zwischen den skelettmuskulären Stoffwechseleigenschaften der paretischen und nicht-paretischen Extremität von

Schlaganfallüberlebenden. Eine gesteigerte Aktivität von Lipolyse und Glykolyse auf Gewebeebene wies allerdings auf einen eingeschränkten Substratmetabolismus mit verringertem oxidativen Energiestoffwechsel in bilateralem Skelettmuskel nach Schlaganfall hin. Weitere Forschungsbemühungen sind dringend erforderlich, um die klinischen Auswirkungen dieser eingeschränkten muskulären Stoffwechselflexibilität zu untersuchen und eine integrierte Perzeption von Schlaganfallpatienten zu fördern.

Background: Hemiparetic stroke results in a multitude of structural and metabolic modifications of skeletal muscle tissue, consequently promoting functional impairment and disabilities in stroke survivors. These alterations may in turn impact function and metabolism. In situ metabolic processes at tissue level have not been investigated. We hypothesize that patients display impaired muscular metabolic properties after hemiparetic stroke and that more distinct alterations can be found in the paretic in comparison with the non-paretic extremity.

Methods: In consideration of local tissue perfusion, 9 male hemiparetic stroke survivors (age, 62 ± 8 years; BMI, 28 ± 4 kg/m²; median stroke latency, 23 months ranging from 7 to 34 months poststroke) underwent dynamic in situ measurements of carbohydrate and lipid metabolism. Interstitial intermediate metabolites were assessed at fasting condition and during oral glucose tolerance testing by means of bilateral microdialysis of paretic and non-paretic vastus lateralis muscle. Serum levels of marker metabolites as well as systemic energy expenditure using indirect calorimetry were taken into account. Findings were correlated to 8 healthy, male subjects of similar age and BMI.

Results: No significant differences could be found between paretic and non-paretic skeletal muscle regarding tissue perfusion, fasting and postprandial profiles of interstitial metabolites glucose, pyruvate, lactate and glycerol. We found higher fasting and postprandial dialysate glycerol levels in patients vs. controls ($P < 0.001$) with elevated plasma FFA (fasting FFA; 0.63 ± 0.23 vs. 0.29 ± 0.17 mmol/L; $P = 0.004$). In comparison to the control group, patients displayed higher glycolytic activity with enhanced lactate production upon glucose load ($P < 0.001$) as well as higher RQ values and reduced postprandial energy expenditure (both $P < 0.05$).

Conclusions: Skeletal muscle tissue metabolism did not differ between paretic and non-paretic limb of hemiparetic stroke survivors. An elevated activity of lipolysis and glycolysis on tissue level indicates a limited substrate metabolism with blunted oxidative metabolism in bilateral skeletal muscle after apoplexy. Further research is required to study the clinical impact of this impaired muscular metabolic flexibility and promote an integrated perception of post-stroke patients.

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jennifer Klaer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die längerfristigen Auswirkungen von hemiparetischem Schlaganfall auf den muskuloskelettalen Stoffwechsel – eine Pilotstudie.“ 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: Klaer J, Mähler A, Scherbakov N, Klug L, von Haehling S, Boschmann M, Doehner W. Longer-term impact of hemiparetic stroke on skeletal muscle metabolism - A pilot study. *International Journal of Cardiology* 2017; 230:241–247.

Beitrag im Einzelnen:

Bei der von Frau Jennifer Klaer in Erstautorenschaft erstellten Publikation handelt es sich um eine Arbeit aus dem Bereich der interdisziplinären Schlaganfallforschung, die sie unter Supervision von Herrn Prof. Dr. Wolfram Döhner erstellte. Die Studie wurde von Herrn Prof. Döhner konzipiert. Ab der Planungsphase der praktischen Umsetzung war Frau Klaer involviert. Frau Klaer war verantwortlich für die Rekrutierung der Studienpatienten, Durchführung klinischer Tests am Patienten, Erhebung der Primärdaten, Erstellung einer Datenbank, für die Datenanalyse sowie das Schreiben einer ersten Fassung der Veröffentlichung. Michael Boschmann und Jennifer Klaer waren verantwortlich für die statistischen Analysen. Frau Dr. Anja Mähler half in statistischen Analysen. Alle Autoren waren involviert in die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse und in die kritische Revision der Publikation.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

3 Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2016 Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS" Selected
 Category Scheme: WoS
 Gesamtanzahl: 126 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY | 96,042 | 19.896 | 0.227390 |
| 2 | EUROPEAN HEART JOURNAL | 51,199 | 19.651 | 0.142910 |
| 3 | CIRCULATION | 165,641 | 19.309 | 0.245560 |
| 4 | Nature Reviews Cardiology | 4,406 | 14.299 | 0.018530 |
| 5 | CIRCULATION RESEARCH | 49,784 | 13.965 | 0.079890 |
| 6 | JACC-Cardiovascular Imaging | 6,895 | 10.189 | 0.027050 |
| 7 | JACC-Cardiovascular Interventions | 8,512 | 8.841 | 0.035150 |
| 8 | JACC-Heart Failure | 2,047 | 8.493 | 0.012210 |
| 9 | PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES | 3,544 | 8.177 | 0.007690 |
| 10 | Circulation-Cardiovascular Interventions | 4,207 | 7.198 | 0.019610 |
| 11 | JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION | 9,754 | 7.114 | 0.023940 |
| 12 | EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE | 9,839 | 6.968 | 0.026570 |
| 13 | JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY | 11,343 | 6.852 | 0.018680 |
| 14 | Circulation-Cardiovascular Imaging | 4,472 | 6.803 | 0.019120 |
| 15 | Circulation-Heart Failure | 5,492 | 6.372 | 0.024870 |
| 16 | INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY | 25,609 | 6.189 | 0.068070 |
| 17 | HEART | 16,722 | 6.059 | 0.036180 |
| 18 | European Heart Journal-Cardiovascular Imaging | 3,168 | 5.990 | 0.014390 |
| 19 | CARDIOVASCULAR RESEARCH | 21,894 | 5.878 | 0.030340 |
| 20 | JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY | 14,017 | 5.680 | 0.027280 |
| 21 | JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE | 4,349 | 5.601 | 0.014950 |
| 22 | Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology | 5,670 | 5.410 | 0.023710 |
| 23 | BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY | 3,770 | 5.306 | 0.007660 |

4 Publikation

Klaer J, Mähler A, Scherbakov N, Klug L, von Haehling S, Boschmann M, Doehner W. Long-term impact of hemiparetic stroke on skeletal muscle metabolism - A pilot study. *International Journal of Cardiology* 2017; 230:241–247.

(<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.143>)

5 Lebenslauf

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

6 Publikationsliste

Klaer J, Mähler A, Scherbakov N, Klug L, von Haehling S, Boschmann M, Doehner W. Long-term impact of hemiparetic stroke on skeletal muscle metabolism - A pilot study. *International Journal of Cardiology* 2017; 230:241–247.

Impact Factor: 6,189

7 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die durch Ihre Unterstützung diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Diese Arbeit ist das Ergebnis meiner Forschungszeit in der Abteilung für Interdisziplinäre Schlaganfallforschung am CSB Centrum für Schlaganfallforschung, Campus Virchow Klinikum der Charité. Hiermit möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für die freundliche Aufnahme und die stetige Hilfsbereitschaft ganz herzlich bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner für die Ermöglichung dieser Arbeit, die Bereitstellung des Themas sowie seine umfassende Betreuung und Unterstützung während des gesamten Prozesses bedanken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Michael Boschmann für seine Unterstützung, die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden, stetigen Hilfestellungen und die Diskussion der Ergebnisse.

An dieser Stelle möchte ich auch Frau Dr. Anja Mähler ausdrücklich für ihre stetige Unterstützung und Beratung bei statistischen Fragestellungen danken. Auch Frau Nadja Scherbakov möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft herzlich Danke sagen.

Ein außerordentlich großes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen Freunden. Nicht nur für den Rückhalt und aufmunternden Zuspruch bei der Fertigstellung dieser Arbeit, vor allem auch für die Hilfe und liebevolle Unterstützung im gesamten Studium bin ich euch über alles dankbar.

Zuletzt möchte ich insbesondere meinen Eltern und meinem Mann ein unendliches Dankeschön für ihre endlosen Ermutigungen und ihr grenzenloses Vertrauen in mich aussprechen.