

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bedeutung neuroaxonaler Biomarker zur Vorhersage des funktionellen und
kognitiven Outcomes nach ischämischem Schlaganfall

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marco Köpplreiter
aus Feuchtwangen

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 04. Oktober 2023

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einführung und Ziel der Dissertation	- 1 -
2 Literaturdiskussion.....	- 2 -
2.1 Der ischämische Schlaganfall.....	- 2 -
2.1.1 Begriffsdefinition	- 2 -
2.1.2 Epidemiologie	- 3 -
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	- 4 -
2.1.4 Pathophysiologie	- 6 -
2.1.5 Klinisches Erscheinungsbild	- 7 -
2.1.6 Diagnostik	- 8 -
2.1.7 Therapie.....	- 10 -
2.1.7.1 Intravenöse Thrombolyse.....	- 10 -
2.1.7.2 Mechanische Thrombektomie.....	- 12 -
2.1.8 Funktionelles Outcome	- 14 -
2.1.9 Kognitives Outcome.....	- 15 -
2.2 Neurofilament Light Chain.....	- 16 -
2.2.1 Biologische Eigenschaften und Funktionen.....	- 16 -
2.2.2 Neurofilament Light Chain als potentieller Biomarker.....	- 17 -
2.2.3 Single Molecule Array (SiMoA).....	- 19 -
3 Material und Methoden.....	- 21 -
3.1 Material.....	- 21 -
3.2 Methoden	- 22 -
3.2.1 Studiendesign	- 22 -
3.2.2 Ablauf der Datenerhebung	- 22 -
3.2.3 Epidemiologische und klinische Parameter	- 24 -
3.2.4 Follow-up und Outcome-Parameter	- 25 -
3.2.4.1 Die modifizierte Rankin-Skala	- 25 -

3.2.4.2	Telefonisches Montreal Cognitive Assessment.....	- 27 -
3.2.5	Blutentnahmen und sNfL-Messung	- 28 -
3.2.6	Statistische Analyse.....	- 30 -
4	Ergebnisse.....	- 32 -
4.1	Studienkollektiv.....	- 32 -
4.2	Vorhersage des funktionellen Outcomes durch sNfL.....	- 35 -
4.3	Vorhersage der Letalität durch sNfL	- 45 -
4.4	Vorhersage des kognitiven Outcomes durch sNfL.....	- 55 -
5	Diskussion.....	- 58 -
5.1	Vorhersage des funktionellen Outcomes durch sNfL.....	- 58 -
5.2	Vorhersage der Letalität durch sNfL	- 67 -
5.3	Vorhersage des kognitiven Outcomes durch sNfL.....	- 69 -
5.4	Kritische Beurteilung der Methoden	- 71 -
5.5	Ausblick: Chancen und Limitationen.....	- 73 -
6	Zusammenfassung.....	- 75 -
7	Literaturverzeichnis	- 77 -
8	Anhang.....	- 85 -
9	Danksagung.....	- 107 -
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	- 108 -

Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	Area Under the Curve
CBF	Cerebral Blood Flow
cCT	Kraniale Computertomographie
CRF	Case Report Form
CV	Variationskoeffizient
DALY	Disability-Adjusted Life Years
ECL	Elektrochemilumineszenz Assay
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GSS	Gutenberg Stroke Study
IPAD	Intramurale periarterielle Drainage
IQR	Interquartilsspannweite
ISF	Interstitielle Flüssigkeit
KI	Konfidenzintervall
LR	Likelihood Ratio
MCA	Arteria cerebri media
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MCI	Mild Cognitive Impairment
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
NfL	Neurofilament Light Chain
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPW	Negativ prädiktiver Wert
p	Signifikanzwert

pNfL	Plasma-Neurofilament Light Chain
PPW	Positiv prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
SiMoA	Single Molecule Array
sNfL	Serum-Neurofilament Light Chain
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
T-MoCA	Telefon-Montreal Cognitive Assessment
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO	World Health Organization
YI	Youden-Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Globales Schlaganfall-Lebenszeitrisiko 2016.....	- 3 -
Abbildung 2: Neurofilament-Freisetzung nach axonaler Schädigung	- 17 -
Abbildung 3: Detektion kleinster Proteinfractionen mittels Single Molecule Array.....	- 20 -
Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Datenerhebung	- 23 -
Abbildung 5: Quanterix® Single Molecule Array Technologie	- 29 -
Abbildung 6: Flussdiagramm zu Rekrutierung, Blutprobengewinnung und Follow-up.....	- 32 -
Abbildung 7: Vergleich der sNfL-Spiegel verschiedener Abnahmezeitpunkte zwischen gutem und schlechtem funktionellen Outcome nach 90 Tagen.....	- 35 -
Abbildung 8: ROC-Kurven verschiedener Abnahmezeitpunkte bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen	- 37 -
Abbildung 9: Vergleich der sNfL-24h-Konzentrationen zwischen gutem und schlechtem funktionellen Outcome nach 90 Tagen.....	- 39 -
Abbildung 10: ROC-Kurve von sNfL-24h hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen	- 40 -
Abbildung 11: Verlauf der Sensitivität und Spezifität von sNfL-24h in Bezug auf die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen	- 42 -
Abbildung 12: Vergleich der ROC-Kurven des kombinierten sNfL-24h-Modells und des konventionellen Modells hins. der Vorhersage des funkt. Outcomes	- 44 -
Abbildung 13: Vergleich von sNfL verschiedener Zeitpunkte bzgl. der Letalität binnen 90 Tagen	- 45 -
Abbildung 14: Vergleich der sNfL-24h-Spiegel hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen	- 47 -
Abbildung 15: ROC-Kurve von sNfL-24h hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen	- 48 -
Abbildung 16: Verlauf der Sensitivität und Spezifität von sNfL-24h in Bezug auf die Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen	- 50 -
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse mit Gruppierung anhand des YI-Cut-offs	- 51 -
Abbildung 18: Vergleich der ROC-Kurven des kombinierten sNfL-72h-Modells und des konventionellen Modells hinsichtlich der Letalitätsvorhersage	- 54 -
Abbildung 19: Vergleich der sNfL-24h-Werte zw. T-MoCA < 19 und T-MoCA ≥ 19	- 55 -
Abbildung 20: Korrelation von sNfL-24h-Spiegeln und T-MoCA nach 90 Tagen.....	- 56 -
Abbildung 21: Vergleich der sNfL-24h-Werte zwischen nicht kommunikationsfähigen Patienten (n.k.), T-MoCA < 19 und T-MoCA ≥ 19 nach 90 Tagen.....	- 57 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung des Gesamtkollektivs.....	- 34 -
Tabelle 2: ROC-Analyse verschiedener Abnahmezeitpunkte bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.....	- 36 -
Tabelle 3: Vergleich der AUC verschiedener Abnahmezeitpunkte untereinander bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen	- 36 -
Tabelle 4: Charakterisierung von Patienten mit vorhandener sNfL-Messung nach 24 h (sNfL-24h) anhand des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.....	- 38 -
Tabelle 5: Testcharakteristika verschiedener sNfL-24h-Cut-offs für die Prädiktion des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.....	- 41 -
Tabelle 6: Binär-logistische Regressionsanalyse bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen.....	- 43 -
Tabelle 7: Charakterisierung von Patienten mit vorhandener sNfL-Messung nach 24h (sNfL-24h) anhand des Versterbens innerhalb von 90 Tagen.....	- 46 -
Tabelle 8: Testcharakteristika verschiedener sNfL-24h-Cut-offs für die Prädiktion des Versterbens innerhalb von 90 Tagen.....	- 49 -
Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung von sNfL-24h bezüglich der Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen.....	- 52 -
Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung von sNfL-72h bezüglich der Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen.....	- 53 -
Tabelle 11: Drop-out im Rahmen des T-MoCA nach 90 Tagen.....	- 55 -

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Sofern die Aussagen es erfordern, sind immer alle Geschlechtsidentitäten mitgemeint.

1 Einführung und Ziel der Dissertation

Der ischämische Schlaganfall ist in Industrienationen die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter und weltweit die zweithäufigste Todesursache (1). Angesichts des demographischen Wandels wird die ohnehin enorme soziale und gesundheitsökonomische Bedeutung des Schlaganfalls in Zukunft weiter zunehmen (2). Im Laufe der letzten Jahrzehnte konnten in der Schlaganfallforschung bedeutende Fortschritte erzielt und rigide Algorithmen, dank Verbesserungen in Diagnostik und Therapie, zunehmend individualisiert werden (3). Bezüglich valider, leicht zu akquirierender Biomarker, wie sie beispielsweise in Form von Troponin in der Myokardinfarkt-diagnostik seit langem Verwendung finden, besteht jedoch in der Schlaganfalltherapie ein großes Defizit (4). Von umso größerer Relevanz ist die Suche nach neuronenspezifischen Biomarkern, um frühzeitig prognostische Aussagen und gegebenenfalls darauf basierend Therapieentscheidungen treffen zu können. Einen hierbei besonders vielversprechenden Biomarker stellt Neurofilament Light Chain (NfL) dar (5). Neurofilamente sind neuronenspezifische, insbesondere in myelinisierten Axonen auftretende, Intermediärfilamente, die von großer Bedeutung für die axonale Struktur und Funktionalität sind (6). Nach neuroaxonaler Schädigung werden Neurofilamente (bzw. deren Untereinheiten) in sehr niedrigen Konzentrationen in das Serum abgegeben. Dank der hochmodernen, ultrasensitiven Single Molecule Array-Technologie (SiMoA) ist es seit wenigen Jahren möglich, diese im fg/ml-Bereich befindlichen Konzentrationen sicher nachzuweisen (7).

In der vorliegenden Dissertation soll untersucht werden, ob anhand der Serum-NfL-Konzentrationen (sNfL) prognostische Aussagen nach einem ischämischen Schlaganfall getroffen werden können. Hierbei wurden die sNfL-Spiegel an verschiedenen Zeitpunkten durch serielle Blutentnahmen untersucht. Als wesentliches Ziel der Arbeit soll insbesondere die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen mittels sNfL beurteilt werden. Als weitere Endpunkte werden das kognitive Outcome sowie das Überleben genauer betrachtet. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, die oben beschriebene diagnostische Lücke zu schließen und die Einsatzmöglichkeiten von sNfL als Biomarker des neuroaxonalen Schadens beim ischämischen Schlaganfall aufzuzeigen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Der ischämische Schlaganfall

2.1.1 Begriffsdefinition

Die von der World Health Organisation (WHO) im Jahre 1970 veröffentlichte Definition des Schlaganfalls beschreibt diesen als ein sich rasch entwickelndes, länger als 24 Stunden persistierendes neurologisches Defizit, verursacht durch eine fokale Störung der Hirnfunktion vaskulärer Genese (8).

Essenziell ist hierbei zu beachten, dass diese Definition sowohl Schlaganfälle ischämischer als auch hämorrhagischer Genese einschließt, welche sich jedoch in Hinblick auf Pathophysiologie und klinisches Management drastisch unterscheiden.

In dieser Dissertation wurde explizit der ischämische Schlaganfall untersucht, weshalb im Folgenden nochmals auf dessen Definition eingegangen werden soll.

Der ischämische Schlaganfall stellt ein ätiologisch heterogenes Krankheitsbild dar, bei dem es durch den (Teil-)Verschluss hirnversorgender Gefäße zu einer Minderperfusion und konsekutiv zum Untergang neuronalen Gewebes kommt. Das damit verbundene fokal-neurologische Defizit variiert stark in Abhängigkeit von Größe und physiologischer Funktion des ischämischen Territoriums (9).

Die in der WHO-Definition beschriebene Zeitkomponente von 24 Stunden Symptompersistenz und die daran festgelegte Abgrenzung des ischämischen Schlaganfalls zur Transitorischen Ischämischen Attacke (TIA) wurde in den vergangenen 50 Jahren, basierend auf Fortschritten in der Bildgebung und Therapie, jedoch mehrfach in Frage gestellt. So konnte mit Hilfe diffusionsgewichteter Magnetresonanzaufnahmen gezeigt werden, dass 30-50% der nach WHO-Definition als TIA einzustufenden Patienten bereits irreversible Substanzdefekte erlitten haben (10). Entsprechend fließen in die aktualisierte Definition auch Aspekte der Bildgebung mit ein. Als ischämischer Schlaganfall wird demnach ein akutes neurovaskuläres Ereignis bezeichnet, welches mit einem morphologischen Infarktnachweis oder einer Symptompersistenz von mehr als 24 Stunden einhergeht (9).

2.1.2 Epidemiologie

Weltweit erleiden jährlich circa 15 Millionen Menschen einen Schlaganfall, von denen 85 % ischämischer und 15 % hämorrhagischer Genese sind. Mit einer jährlichen Sterblichkeit von 5,5 Millionen Menschen steht der Schlaganfall nach Herzerkrankungen auf Platz zwei der weltweit häufigsten Todesursachen (1). Laut Global Burden of Disease 2016 liegt das Schlaganfall-Lebenszeitrisko für über 25-Jährige bei ca. 25 %. Hierbei bestehen jedoch starke regionale Unterschiede. So findet sich in Subsahara-Afrika mit 12 % das geringste Lebenszeitrisko, wohingegen es in Teilen Osteuropas und Asiens bis zu 40 % beträgt. In Deutschland liegt das Lebenszeitrisko mit jährlich ca. 242.000 Fällen bei 23 % (1, 11) (**Abb.1**).

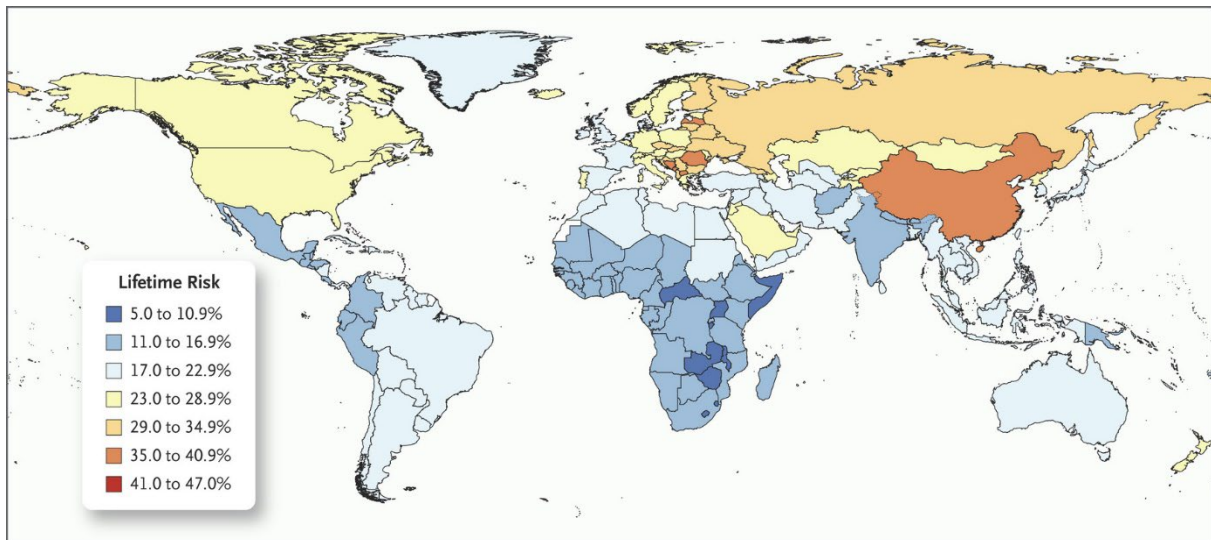


Abbildung 1: Globales Schlaganfall-Lebenszeitrisko 2016

Reproduced with permission from Feigin et al. 2018, © Massachusetts Medical Society(11)

Der Schlaganfall ist jedoch nicht nur durch die hohe Prävalenz und Mortalität, sondern auch durch eine hohe Morbidität gekennzeichnet. So bleibt mehr als ein Drittel aller Patienten durch dauerhafte funktionelle und kognitive Behinderung im Leben eingeschränkt (12, 13). Die Anzahl von weltweit 116 Millionen Disability-Adjusted Life Years (DALY), die auf den Schlaganfall und seine Folgen zurückzuführen sind, verdeutlicht nochmals den enormen Einfluss, den diese Erkrankung in sozialer und ökonomischer Sicht auf das öffentliche Gesundheitswesen hat (1). Der Schlaganfall ist demnach in den Industrienationen nicht nur die häufigste Ursache für dauerhafte Behinderung im Erwachsenenalter, sondern zudem auch eines der kostenintensivsten Krankheitsbilder (1, 14). So betragen aktuell allein in den Vereinigten Staaten die durch den Schlaganfall verursachten Gesundheitskosten jährlich 65,5 Milliarden Dollar, wobei bis 2030 mit einer Verdreifachung der Kosten gerechnet wird (2, 14).

2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Der ischämische Schlaganfall zeigt ein breites und heterogenes Bild möglicher Ätiologien. Da die Feststellung dieser Ursache nicht nur von akademischem Interesse ist, sondern auch die Prognose und das weitere Management, insbesondere das der Sekundärprophylaxe, bestimmt, wurde 1993 von Adams et al. eine einheitliche und standardisierte Kategorisierung der ätiologischen Subtypen vorgeschlagen. Basierend auf Anamnese, klinischer Untersuchung und apparativer Diagnostik sieht diese, in der klinischen Praxis geläufige, TOAST-Klassifizierung (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) eine Kategorisierung in fünf ätiologische Gruppen: Makroangiopathie (z.B. Atherosklerose), Kardioembolie (z.B. Vorhofflimmern), Mikroangiopathie (z.B. i.R.d. Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie), andere Ursachen (z.B. Gerinnungsstörung o. Dissektion) und unklare Ursachen (keine oder mehrere Ursachen, inkomplette ätiologische Abklärung) (15). Die häufigsten Ätiologien stellen hierbei die unklare (bis zu 35 %) und die kardioembolische Genese (27 %) dar. Anschließend folgen Mikroangiopathie (23 %), Makroangiopathie (13 %) und andere Ursachen (2 %) (16).

Da in den meisten großen epidemiologischen Studien zu Risikofaktoren Schlaganfälle ischämischer und hämorrhagischer Genese kumuliert betrachtet werden, gilt für die im Folgenden angegebenen Risikoparameter ebenfalls die kumulierte Betrachtung. Die mit der Ätiologie eng in Zusammenhang stehenden Risikofaktoren lassen sich in beeinflussbare und nicht-beinflussbare Faktoren einteilen. Zu den nicht-beinflussbaren Faktoren zählen höheres Alter, männliches Geschlecht, Ethnie sowie Genetik. Das Alter gilt als einer der wichtigsten nicht-modifizierbaren Risikofaktoren. Dies zeigt sich u.a. darin, dass es ab dem 55. Lebensjahr pro Dekade zu einer Verdopplung der Schlaganfall-Inzidenz kommt und 70 % aller Schlaganfälle nach dem 65. Lebensjahr auftreten (17, 18). Auch der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Schlaganfall-Risiko ist teilweise altersabhängig. So zeigte eine schwedische Studie, dass bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren eine 60 % niedrigere Inzidenz im Vergleich zu gleichaltrigen Männern vorliegt, oberhalb von 75 Jahren die Inzidenz jedoch deutlich höher als die der Männer liegt (19). Aufgrund der höheren Lebenserwartung in Verbindung mit der erhöhten Inzidenz späterer Lebensphasen, sind dem weiblichen Geschlecht in absoluten Zahlen mehr Schlaganfälle zuzuweisen, obwohl altersadjustiert bei Frauen insgesamt ein niedrigeres Risiko vorliegt (20, 21). Bezüglich des erblichen Schlaganfallrisikos konnte in einer Metaanalyse bei positiver Familienanamnese eine Odds Ratio von 1,76 festgestellt werden, wobei die Studien innerhalb der Analyse stark variierten (22). Große epidemiologische Studien in den Vereinigten Staaten konnten zudem zeigen, dass dunkelhäutige Menschen, je nach

Altersstufe, ein 2- bis 5-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko aufweisen, wobei hier auch sozioökonomische Faktoren mit ursächlich sein dürften (23).

Im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention sind vor allem die Identifikation und Reduktion beeinflussbarer Risikofaktoren von elementarer Bedeutung. So zeigte die große internationale INTERSTROKE Studie, dass kumuliert zehn potentiell modifizierbare Risikofaktoren ca. 90 % des „Population Attributable Risk“ des Schlaganfalls tragen (24). Als der hierbei wohl wichtigste Risikofaktor gilt die arterielle Hypertonie, bei der sich einerseits ein starker linearer Zusammenhang zwischen Höhe des Blutdrucks und Schlaganfallrisiko findet und andererseits mit über 30 % eine sehr hohe Prävalenz in der Bevölkerung vorherrscht (25). Die INTERSTROKE-Studie berechnete für die arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg) eine Odds Ratio von 2,98, wohingegen Faktoren wie regelmäßige körperliche Aktivität und Diät protektiv wirkten. Insbesondere in älteren Populationen stellt Vorhofflimmern einen wichtigen Risikofaktor dar (OR 4,59), der angesichts des demographischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung weiter an Bedeutung gewinnen wird. Des Weiteren sind teilweise oder vollständig lebensstilabhängige Faktoren wie Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und Alkoholabusus zu nennen (24).

Das mehreren Wissenschaftlern zugeschriebene Zitat „Genetics load the gun, lifestyle pulls the trigger“ fasst den Einfluss modifizierbarer und nicht-modifizierbarer Risikofaktoren auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen nochmals bildlich zusammen. Betrachtet man nun abschließend Epidemiologie und Risikofaktoren in Verbindung mit der weltweit steigenden Lebenserwartung, der Zunahme zivilisatorischer Risikofaktoren in Schwellenländern und der demographischen Transformation in den Industrienationen, so wird das Krankheitsbild des Schlaganfalls in den kommenden Jahrzehnten weiter an Bedeutung gewinnen.

2.1.4 Pathophysiologie

Das menschliche Gehirn weist mit all seinen komplexen Funktionen einen enormen Energiebedarf auf. Dies zeigt sich bereits daran, dass obwohl nur 2 % des Gesamtkörpergewichts auf das Gehirn entfallen, 20 % des Sauerstoffverbrauchs und 15 % des Herzzeitvolumens von ihm in Anspruch genommen werden. Gleichzeitig toleriert das Gehirn aufgrund seines fast ausschließlich aeroben Glucosestoffwechsels nur kurze Ischämiephasen (26).

Der Verschluss eines zerebralen Gefäßes führt lokal zum Abfall des zerebralen Blutflusses (CBF) und folglich zu einer Deprivation von Sauerstoff und Substrat im zu versorgenden Territorium. Nach Dirnagl et al. kommt es dadurch auf zellulärer Ebene zum Erlahmen der oxidativen Phosphorylierung, was den durch ATP-Mangel und Sistieren von Ionen-Transportern induzierten Zusammenbruch des Membranpotentials zur Folge hat (27).

Im Rahmen der Depolarisation kommt es zur unkontrollierten Aktivierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle, gefolgt von einer massiven Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat. Die überschießende Aktivierung glutamaterger NMDA- und AMPA-Rezeptoren führt wiederum zum Einstrom von Natrium-, Chlorid- und Calcium-Ionen. Einerseits führt dieser Ionen-Influx zu einem osmotischen Zellödem, was die Perfusion im umliegenden Gewebe weiter verschlechtert. Andererseits dienen Calcium-Ionen als Second-Messenger und induzieren aufgrund der pathologisch erhöhten intrazellulären Konzentration weitere zytotoxische Kaskaden. Hierzu zählen Membranschäden und Inflammation durch Bildung freier Radikale, die Aktivierung proteolytischer Enzyme sowie Apoptose als Folge mitochondrialer Schäden. Die beschriebene, mit der überschießenden Aktivierung von Glutamat-Rezeptoren beginnende, Kaskade wird als Exzitotoxizität bezeichnet und wird als einer der Hauptmechanismen für den bereits nach wenigen Minuten beginnenden irreversiblen Untergang neuronalen Gewebes angesehen (27).

Im Zentrum des ischämischen Areals befindet sich der Infarktkern, dessen zerebraler Blutfluss auf unter 20 % des physiologischen Referenzwertes abfällt und der am schwersten von der Ischämie und den damit einhergehenden, oben beschriebenen, Pathomechanismen betroffen ist (28). Im Gegensatz zu dem nach bereits wenigen Minuten irreversibel geschädigten Infarktkern, ist das ihn mantelförmig umgebende Hirnareal, die sog. Penumbra (dt. Halbschatten), aufgrund des weniger eingeschränkten CBF noch in der Lage die Zellhomöostase für wenige Stunden aufrechtzuerhalten (29). Die in der Penumbra befindlichen Neuronen sind zwar bereits in ihrer Funktion gestört, jedoch potentiell noch zu retten. Erfolgt keine rechtzeitige Reperfusion des

ischämischen Arealen, so gehen durch Exzitotoxizität sowie durch sekundär vom Kern ausgehende Pathomechanismen wie oxidativer Stress und Inflammation auch die umliegenden Neuronen der Penumbra zu Grunde (30). Wie aus der beschriebenen Pathophysiologie ableitbar, liegt der Mittelpunkt der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls in der möglichst frühzeitigen Reperfusion des ischämischen Arealen und damit in der Rettung noch vitaler Neuronen der Penumbra. Entsprechend lautet der Leitsatz der Schlaganfalltherapie „Time is Brain“ (31).

2.1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des ischämischen Schlaganfalls ist heterogen und stark vom Ausmaß der Ischämie sowie von der physiologischen Funktion des betroffenen Hirnareals abhängig. Rathore et al. untersuchten in einer Kohorte von 402 Patienten die Auftretenshäufigkeit verschiedener neurologischer Akutsymptome im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls. Hierbei zeigten sich mit 87 % am häufigsten Halbseitenlähmungen einer oder mehrerer Körperteile, wobei der größte Anteil auf Arme (81 %) und Beine (73 %) entfiel, gefolgt von Paresen der Gesichtsmuskulatur (59 %). Des Weiteren klagten 49% der Patienten über sensible Defizite, insbesondere im Bereich der Gliedmaßen. Weitere relativ häufige Symptome stellten Aphasie und Dysarthrie (26 %), Kopfschmerzen (22 %), Hemianopsie (15 %) und Gangstörungen (11 %) dar. Seltener traten Diplopie (5 %), epileptische Anfälle (3 %) und Schwindel (3 %) auf (32). In der obigen Studie nicht näher erörtert, aber dennoch von Bedeutung sind Störungen der Vigilanz und Desorientiertheit (33).

Wie oben beschrieben, variiert die Symptomatik aufgrund der Diversität der Hirnareale und ihrer Funktionen stark. So spricht das Auftreten einer motorischen und/oder sensiblen kontralateralen Hemisymptomatik und Störungen höherer Hirnfunktionen wie Aphasie oder Apraxie für eine Ischämie im vorderen Stromgebiet. Dem gegenüber sind eine „gekreuzte“ Symptomatik (Hirnnervenausfall ipsilateral und kontralaterales Extremitätendefizit), Para- oder Tetraparesen, Störungen der Kleinhirnfunktion, Augenbewegungsstörungen, Schwindel, Vigilanzminderung und Fluktuation der Gesamtsymptomatik charakteristisch für eine Ischämie im vertebro-basilaren Stromgebiet (33).

Zur Einschätzung der Schwere des initialen neurologischen Defizits wird die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) verwendet. Hierbei können in den Kategorien Vigilanz,

Orientierung, Befolgen von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Fazialismotorik, Extremitätenmotorik, Extremitätentaxie, Sensibilität, Dysphasie, Dysarthrie und Neglect insgesamt 42 Punkte vergeben werden. Je höher die summierte Punktzahl, desto ausgeprägter ist das neurologische Defizit (34).

2.1.6 Diagnostik

Die Grundlage der suffizienten Therapie des ischämischen Schlaganfalls bildet die frühzeitige und strukturierte Diagnostik unter der Prämisse „Time is Brain“. Elementare Bestandteile der Akutdiagnostik sind hierbei eine sowohl zeit- als auch informationseffiziente Anamnese, insbesondere hinsichtlich therapierelevanter Faktoren (z.B. Antikoagulation), eine symptomorientierte klinisch-neurologische Untersuchung und die zerebrale Bildgebung (35).

Bei klinischem Verdacht auf einen akuten ischämischen Schlaganfall, sollte zunächst unverzüglich eine intrakranielle bzw. intrazerebrale Blutung, als absolute Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse, mittels zerebraler Bildgebung ausgeschlossen werden (35). Aufgrund der flächendeckenden Verbreitung, der kurzen Prozesszeit sowie der hohen Sensitivität wird hierfür als Standard die native kraniale Computertomographie (nativ-cCT) verwendet, wobei alternativ und diagnostisch mindestens äquivalent, auch die Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz kommt (36, 37). Des Weiteren bietet die initiale Bildgebung die Möglichkeit, eventuelle Infarktfrühzeichen (z.B. kortikale Hypodensitäten oder Schwellungen) zu erkennen und diese mittels Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) zu quantifizieren. Hierbei wird das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (MCA) in zehn Areale aufgeteilt und pro betroffenem Areal ein Punkt von ursprünglich zehn Punkten subtrahiert (38). Patienten mit niedrigerem Score (ASPECTS < 6 bzw. < 7) zeigten in Studien ein höheres Risiko für periprozedurale Blutungen und ein insgesamt schlechteres Outcome, weshalb niedrigere Werte als mögliches Ausschlusskriterium für eine mechanische Rekanalisation diskutiert werden (38-40). Das cCT in nativer Technik kann zwar effektiv eine hämorrhagische Genese ausschließen und so den Patienten bei typischer Symptomatik rasch der systemisch- rekanalisierenden Therapie zuführen („Lyse“), jedoch stößt dieses Verfahren bei uneindeutiger Symptomatik und möglichen Differentialdiagnosen (z.B. „Stroke mimics“ bei Migräne), aufgrund der niedrigen Sensitivität für das Detektieren von Ischämien, an seine Grenzen. In solchen Fällen kann das kosten- und zeitaufwendigere diffusionsgewichtete MRT (DWI) einen sensitiven Nachweis auch kleinerer ischämischer

Areale erbringen (41). Auf Kontrastmittel basierte Bildgebungsverfahren wie die computertomographische Angiographie ermöglichen eine genaue nicht-invasive Lokalisation extra- und intrakranieller Gefäßverschlüsse. Dieses Verfahren soll insbesondere dann zur Anwendung kommen, wenn der klinische Verdacht auf einen Verschluss im Bereich der A. carotis interna, der proximalen A. cerebri media sowie der A. basilaris besteht und dementsprechend eine mechanische Rekanalisation erwogen wird (35).

Mittels neuer Technologien wie der CT-Perfusion und der diffusions-/perfusionsgewichteten MRT besteht zudem die Möglichkeit, durch lokale Unterschiede verschiedener Kontrastmittelflussparameter (Mismatch) die Größe der Penumbra abzuschätzen und so Patienten zu identifizieren, die auch außerhalb des Zeitfensters von 4,5 Stunden (i.v.-Thrombolyse) bzw. 6 Stunden (Thrombektomie) von einer Therapie profitieren könnten. Die nicht flächendeckende Verbreitung dieser Verfahren limitiert jedoch die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis (42, 43).

2.1.7 Therapie

Die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten sollte im Regelfall in eigens darauf spezialisierten Stroke Units erfolgen. Diese Einheiten bieten von der Initialdiagnostik über die Akuttherapie und Überwachung bis hin zur Ursachensuche und Einleitung der Sekundärprophylaxe eine umfassende Versorgung in interdisziplinärer Zusammenarbeit (44). Seit Entstehung der ersten Stroke Units in Deutschland Mitte der 1990er Jahre, wurden inzwischen über 300 Stationen von der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft als Stroke Unit zertifiziert (45). Ein systematisches Review der Cochrane Collaboration konnte zeigen, dass im Vergleich zu einer herkömmlichen stationären Behandlung die Versorgung auf einer Stroke Unit das Outcome verbessert und die Mortalität verringert (46).

2.1.7.1 Intravenöse Thrombolyse

Die Veröffentlichung der NINDS-Studie im Jahr 1995 und die in den USA kurz darauffolgende Zulassung des rekombinanten Gewebsplasminogenaktivators (rt-PA, Alteplase) zur intravenösen Thrombolyse, stellte eine Revolution in der bis dato hauptsächlich symptomatischen Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls dar. In dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Multicenterstudie konnte erstmals gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten, nach CT-gestütztem Ausschluss einer hämorrhagischen Genese, innerhalb eines dreistündigen Zeitfensters nach Symptombeginn von einer intravenösen rt-PA-Gabe profitieren. Trotz der erhöhten Inzidenz symptomatischer intrazerebraler Blutungen (6,4 % vs. 0,6 %) in der Verum-Gruppe, verringerte die intravenöse Thrombolyse insgesamt die Mortalität (17 % vs. 21 %) und verbesserte das funktionelle Outcome deutlich (OR 1,7) (47). Das hierbei initial festgelegte Zeitfenster von 3 Stunden wurde auf 4,5 Stunden erweitert, nachdem in der 2008 veröffentlichten ECASS-III Studie auch ein Benefit durch intravenöse Thrombolyse im Zeitraum zwischen 3 und 4,5 Stunden festgestellt wurde (48). Dennoch zeigte sich, dem Penumbra-Konzept und der Prämisse „Time is Brain“ entsprechend, dass die intravenöse Thrombolyse bezüglich der Mortalität, des Outcomes und des Auftretens intrazerebraler Blutungskomplikationen umso effektiver ist, je früher sie zur Anwendung kommt (49, 50).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen für die Thrombolyse innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters eine Alteplase-Dosis von 0,9 mg/kgKG bis maximal 90 mg, wobei 10 % der Gesamtdosis als Bolus und die restlichen 90 % kontinuierlich über 60 Minuten verabreicht werden sollen (3). Zu den hierbei in der Fachinformation des Herstellers beschriebenen absoluten Gegenanzeigen zählen unter anderem: Nachweis einer intrakraniellen Blutung, Antikoagulation (INR > 1,3) bzw. akute Blutungsneigung, Symptombeginn > 4,5 Stunden oder unklarer Symptombeginn, sehr schweres oder geringfügiges neurologisches Defizit, epileptischer Anfall zu Beginn der neurologischen Symptomatik, Patienten mit Diabetes und Schlaganfall in der Vorgeschichte, Schlaganfall oder größere Operation innerhalb der letzten 3 Monate, Blutglucose unter 50 mg/dl oder über 400 mg/dl, Blutdruck über 185/110 mmHg oder Erfordernis intravenöser Antihypertonika (51). Viele der oben beschriebenen Zulassungsbeschränkungen sind jedoch nicht evidenzbasiert, sondern gründen auf den Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie, weshalb einige limitierende Faktoren durch Studien inzwischen relativiert wurden und dies auch in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt wurde (3). Diesbezüglich zeigten Emberson et al., dass, entgegen der Gebrauchsinformation des Herstellers, sowohl Patienten mit geringfügigem (NIHSS \leq 4) als auch mit schwerem Schlaganfall (NIHSS \geq 22) insgesamt von einer Thrombolyse profitieren (52). Des Weiteren kann im Rahmen des Off-Label-Use auch unter oraler Antikoagulation eine intravenöse Thrombolyse erwogen werden. Bei Einnahme von Vitamin-K-Agonisten sollte dabei der INR unter 1,7 liegen sowie, im Fall von neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), eine spezifische Gerinnungsdiagnostik erfolgen oder 48 Stunden Karenz (bei normaler Nierenfunktion) zur letzten Einnahme bestehen (53, 54). Neuere bildgebende Verfahren können zudem zur Patientenselektion, auch bei unklarem oder länger als 4,5 Stunden zurückliegendem Symptombeginn, beitragen. So zeigte eine Metaanalyse der EXTEND-, ECASS4-EXTEND- und EPHET-Studien, dass Patienten mit Mismatch-Befund in der CT-Perfusion oder diffusions-/perfusionsgewichteten MRT auch außerhalb des 4,5-Stunden-Fensters von einer intravenösen Thrombolyse, trotz der erhöhten Inzidenz intrazerebraler Blutungen, profitieren können (43). Hierzu korrespondierend stellten Thomalla et al. in der WAKE-UP-Studie dar, dass Patienten mit unklarem Symptombeginn und DWI/FLAIR-Mismatch auch jenseits des 4,5-Stunden-Fensters durch eine intravenöse Thrombolyse einen klinischen Nutzen aufweisen (55).

2.1.7.2 Mechanische Thrombektomie

Die oben beschriebenen Gegenanzeigen und die damit oft verbundene Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich hämorrhagischer Komplikationen limitieren jedoch häufig die Anwendbarkeit der intravenösen Thrombolyse. Hinzu kommt, dass durch die medikamentöse Thrombolyse allein keineswegs sicher ein zufriedenstellendes Rekanalisationsergebnis und Outcome erreicht wird. So liegt etwa die Reperfusionrate nach rt-PA-Gabe bei proximalen Verschlüssen im vorderen Stromgebiet bei nur ca. 30-40 % und bei Verschlüssen im hinteren Stromgebiet noch weitaus niedriger (56, 57). Derart niedrige Wiedereröffnungsraten lassen sich dadurch erklären, dass ab einer Thrombuslänge von über 8 mm die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rekanalisation mittels rt-PA unter 1 % liegt und gleichzeitig fast dreiviertel aller proximal liegenden Thromben im vorderen Stromgebiet 8 mm übersteigen (58, 59). Entsprechend wurden zu Beginn der 2000er Jahre Überlegungen angestellt, neue Therapieverfahren zu implementieren. Als hierbei vielversprechendstes Verfahren stellte sich, nach anfangs frustrierten Studienergebnissen, die mechanische Thrombektomie heraus. Nachdem u.a. die 2013 veröffentlichte IMS-III-Studie noch eine Nichtüberlegenheit einer Kombinationsbehandlung aus mechanischer Thrombektomie und intravenöser Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Thrombolyse bei proximalen Gefäßverschlüssen zeigte, konnte in der MR CLEAN-Studie im Jahr 2015 erstmals eine Überlegenheit der zusätzlichen endovaskulären Intervention festgestellt werden (60, 61). Beim Vergleich beider Studien ist zu beachten, dass in IMS-III fast alle Thrombektomien mittels Devices älterer Generation durchgeführt wurden, wohingegen in MR CLEAN Berkhemer et al. bereits auf die modernen, technisch deutlich überlegenen Stent-Retriever zurückgriffen und die Patientenselektion zudem insgesamt strenger ausfiel (62). Bei diesem Verfahren der Stent-Retriever gestützten Thrombektomie werden nach der Leistenpunktion mehrere ineinander liegende Katheter über das arterielle System bis zum Thrombus vorgebracht und das Gerinnsel mittels Mikrokatheter passiert. Danach wird der Stent-Retriever durch den Mikrokatheter geführt und unter anschließendem Rückzug des Katheters das Stent-ähnliche Device im Thrombus freigesetzt. Durch dessen selbstexpandierende Struktur bildet sich einerseits direkt ein Flusskanal durch den Thrombus und andererseits verfängt sich das thrombotische Material im maschendrahtartigen Stent-Retriever. Unter dessen Rückzug und zeitgleicher Aspiration kann der Thrombus im Anschluss aus der zerebralen Zirkulation geborgen werden (63). Die MR CLEAN-Studie zeigte in Bezug auf die Kombinationsbehandlung aus Thrombektomie und rt-PA-Gabe bei proximalen Gefäßverschlüssen ein signifikant besseres funktionelles Outcome nach 90 Tagen im Vergleich

zur Thrombolyse-Gruppe (OR 2,16 für mRS \leq 2), wobei sich hinsichtlich Mortalität (20 % vs. 21 %) und hämorrhagischer Komplikationen (7,7 % vs. 6,4 %) nur geringe Unterschiede feststellen ließen (61). Weitere große randomisierte Studien wie REVASCAT, SWIFT PRIME, ESCAPE und EXTEND-IA konnten den Nutzen der zusätzlichen mechanischen Thrombektomie ebenfalls bestätigen. Eine Metaanalyse der genannten Studien ergab für den Endpunkt „gutes funktionelles Outcome (mRS \leq 2) nach 90 Tagen“ insgesamt eine adjustierte Odds Ratio von 2,71 im Vergleich zur Thrombolyse-Kohorte. Bezüglich Mortalität und hämorrhagischer Komplikationen zeigte sich in der Metaanalyse kein signifikanter Unterschied (64). Den Studienergebnissen entsprechend, nahm 2016 die Deutsche Gesellschaft für Neurologie die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever in ihre Leitlinien zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls auf (65). Die endovaskuläre Therapie soll hierbei bei Patienten mit ausgeprägtem neurologischen Defizit und proximalem Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn zum Einsatz kommen. Für Verschlüsse im hinteren Stromgebiet besteht aufgrund der infausten Prognose kein festes Zeitfenster. Um die Indikation zur Thrombektomie rasch zu stellen, sollte unmittelbar im Anschluss an die nativ-Bildgebung eine nicht-invasive Angiographie mittels CTA oder MRA erfolgen. Bestehen keine Kontraindikationen, soll zusätzlich eine intravenöse Thrombolyse durchgeführt werden, andernfalls erfolgt die alleinige Thrombektomie. Im Rahmen des „Drip and Ship“-Konzeptes soll bei Indikationsstellung in einer Klinik, die selbst nicht über die Möglichkeit einer endovaskulären Therapie verfügt, vor Ort eine rt-PA-Gabe durchgeführt und der Patient unverzüglich in ein Zentrum mit Thrombektomiebereitschaft verlegt werden (3). Wie für die intravenöse Thrombolyse, gilt auch für die mechanische Thrombektomie die Prämisse „Time is Brain“. So verringert sich nach Saver et al. die Odds Ratio in Bezug auf ein gutes funktionelles Outcome von 2,83 bei einer Reperfusion innerhalb von 3 Stunden auf 2,32 nach 6 Stunden (66). Nichtsdestotrotz konnten in Studien, ähnlich zu denen hinsichtlich der Thrombolyse, mittels Mismatch-Bildgebung Patienten selektiert werden, die auch noch weit außerhalb des 6-Stunden-Fensters von einer Thrombektomie profitieren. Albers et al. konnten in der DEFUSE 3-Studie zeigen, dass Patienten, bei denen der Symptombeginn zwischen 6 und 16 Stunden zurückliegt und eine ausreichend große Penumbra in der Bildgebung besteht, nach Thrombektomie ein besseres funktionelles Outcome, eine niedrigere Mortalität sowie ein nicht signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen (42). In der DAWN-Studie erfolgte die Selektion der Patienten anhand des Mismatches zwischen Infarktkern in der Bildgebung (CT-Perfusion o. DWI) und dem neurologischen Defizit, wobei sich hier sogar noch ein Nutzen im Zeitraum zwischen 6 und 24 Stunden feststellen ließ (67).

2.1.8 Funktionelles Outcome

Trotz immenser Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des ischämischen Schlaganfalls stellt das Krankheitsbild nach wie vor eine Hauptursache für dauerhafte Behinderung dar (1). Das funktionelle Outcome ist hierbei stark von Faktoren wie Alter, Komorbidität, Verschlusslokalisation und Komplikationen abhängig. So liegt nach Knoflach et al. die Häufigkeit für funktionelle Abhängigkeit ($mRS \geq 3$) 90 Tage nach einem ischämischen Schlaganfall in der Altersgruppe unter 55 Jahren bei 12 %, wohingegen die Rate an funktioneller Abhängigkeit in der deutlich häufiger betroffenen Gruppe der über 65-Jährigen bei mehr als 50 % liegt (68). Trotz des relativ großen Anteils an funktioneller Unabhängigkeit bei jüngeren Patienten kehren lediglich 40-50 % der Berufstätigen nach einem ischämischen Schlaganfall ins Berufsleben zurück (69). Des Weiteren sind über 20 % der Schlaganfallpatienten nach der Akutbehandlung dauerhaft auf häusliche Pflege durch Angehörige oder Pflegedienste angewiesen und weitere 5 % werden in Pflegeheimen versorgt (70). Die Zeitspanne, in der die größte Regeneration der Funktionsfähigkeit stattfindet, sind die ersten 90 Tage nach dem Ereignis, wobei die Regenerationskurve am steilsten im ersten Monat verläuft und nach 3 Monaten ein Plateau annimmt (71). Bei Betrachtung des Outcomes sollte zudem die hohe Mortalität von 13 % nach 30 Tagen sowie 24 % nach einem Jahr mitberücksichtigt werden (72).

In der Vergangenheit wurden mehrere klinische Faktoren untersucht, um das funktionelle Outcome vorherzusagen. Da einzelne Parameter nur einen geringen Vorhersagewert zeigten, handelt es sich hierbei meist um Scores bzw. Regressionsmodelle, die mehrere klinische Parameter beinhalten. Diese Modelle umfassen Faktoren wie Alter, NIHSS bei Aufnahme, Pre-Stroke-mRS, Vorerkrankungen (insb. Diabetes und Hypertonie), Prozesszeiten sowie Infarktführzeichen in der Bildgebung. Die zur Einschätzung des Vorhersagepotentials der Modelle genutzten ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic) erbrachten in einem Review von Drozdowska et al. AUC-Werte (Area Under the Curve) zwischen 0,79 und 0,85 (73). Des Weiteren zeigten auch nicht-neuronale Biomarker wie Interleukin 6, CRP und BNP einen vorhandenen aber begrenzten Vorhersagewert bezüglich des funktionellen Outcomes. Hierbei ist außerdem zu beachten, dass nicht-neuronenspezifische Parameter nicht nur mit dem primären neuronalen Schaden selbst, sondern v.a. auch mit den zu einem schlechten Outcome beitragenden Vorerkrankungen assoziiert sind (74, 75). Von umso größerer Bedeutung ist die Suche nach neuronenspezifischen Biomarkern, um insbesondere frühzeitig prognostische Aussagen und gegebenenfalls darauf basierend Therapieentscheidungen treffen zu können.

2.1.9 Kognitives Outcome

Nach einem ischämischen Schlaganfall wird die Lebensqualität häufig nicht nur durch funktionell-motorische Einbußen, sondern auch durch kognitive Defizite stark beeinträchtigt. In einer internationalen Studie mit über 3000 Patienten zeigten 44 % der Probanden 2-6 Monate nach dem ischämischen Schlaganfall eine globale kognitive Einschränkung und weitere 30 % litten unter Defiziten in einzelnen Kategorien (Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Perzeptivmotorik) (76). Diese hohe Prävalenz an kognitiver Dysfunktion könnte u.a. erklären, weshalb die Rate an Berufsrückkehrern so gering ist (69).

Zwar besteht im Rahmen der neuronalen Plastizität auch für die kognitive Funktion ein gewisses Regenerationspotential, doch kann sich die kognitive Beeinträchtigung vaskulärer Genese (engl. Vascluar Cognitive Impairment, VCI) auch weiter verschlechtern und zu einer Post-Stroke-Demenz fortschreiten (77). In einer Metaanalyse von Pendlebury et al. wird die Inzidenz einer neu aufgetretenen Demenz innerhalb eines Jahres nach dem ersten Schlaganfall mit 10 % und über 30 % nach wiederholtem Schlaganfall beschrieben. Für schwere Schlaganfälle (NIHSS > 10) werden in neueren Studien sogar 1-Jahres-Inzidenzen von bis zu 35 % beschrieben (78, 79). Der Einfluss rezidivierender Schlaganfälle auf die Entwicklung einer Post-Stroke-Demenz impliziert, dass nicht nur an der Schlaganfallentstehung beteiligte Risikofaktoren konfundierend zur Entwicklung einer Demenz beitragen, sondern vor allem auch das ischämische Ereignis selbst (78). Auch bezüglich der kognitiven Funktion wurden Faktoren identifiziert, die das Outcome beeinflussen. So werden u.a. hohes Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, vorherige Schlaganfälle, Leukenzephalopathie und große Infarkt volumina als prognostisch ungünstig beschrieben (80).

2.2 Neurofilament Light Chain

2.2.1 Biologische Eigenschaften und Funktionen

Neurofilamente sind neuronenspezifische, intrazytoplasmatische Strukturproteine, die insbesondere in myelinisierten Axonen zu finden sind. Aufgrund ihres zwischen Aktinfilamenten (5 nm) und Mikrotubuli (25 nm) liegenden Durchmessers von ca. 10 nm zählen sie zur Superfamilie der Intermediärfilamente (5). Diese Neurofilament-Heteropolymere setzen sich aus mehreren Monomeren zusammen, von denen aktuell fünf bekannt sind. Hierzu zählen die klassischen, in den 70er-Jahren entdeckten Peptide Neurofilament Heavy Chain (NfH, 112,5 kDa basierend auf der Aminosäure-Sequenz bzw. 200–220 kDa nach SDS-PAGE), Neurofilament Medium Chain (NfM, 102,5 kDa bzw. 145-160 kDa) und Neurofilament Light Chain (NfL, 61,5 kDa bzw. 70-86 kDa) sowie die unlängst hinzugezählten Peptide α -Internexin (55,4 kDa bzw. 58-66 kDa) und Peripherin (53,7 kDa bzw. 57-59 kDa) (5, 81, 82). Die divergierenden Angaben des Molekulargewichts ergeben sich aus dem besonderen Verhalten der posttranslational modifizierten und stark negativ geladenen Polypeptidketten während der Elektrophorese (5).

Posttranslational erfolgt die Aggregation der einzelnen Neurofilament-Monomere über Di- und Tetramerisierung bis hin zum 10 nm messenden Neurofilament-Polymer. Je nach Neuronen-Typ und Entwicklungsstand kann der Anteil der beschriebenen Untereinheiten am Neurofilament-Polymer variieren, wobei das Grundgerüst der Filamente in den meisten Fällen hauptsächlich von NfL gebildet wird (6). Knockout-Experimente mit transgenen Mäusen konnten zeigen, dass Neurofilamente für die Stabilität neuronaler Axone und insbesondere für deren radiales Wachstum unerlässlich sind. Da sich das Kaliber von Axonen bekannterweise auf ihre Leitungsgeschwindigkeit auswirkt, haben Neurofilamente entsprechend auch indirekt Einfluss auf die Elektrophysiologie von Axonen (6, 83).

Der komplexe heteropolymere Aufbau sowie die sich dynamisch verändernde Struktur der Neurofilamente ließen vermuten, dass deren Funktion über die Stabilitäts- und Wachstumsregulation hinaus geht. So konnte festgestellt werden, dass die NfL-Untereinheiten der Neurofilamente dynamisch mit Motoproteinen interagieren und so zur Verteilung von Zellorganellen, Endosomen sowie synaptischen Vesikeln innerhalb eines Axons beitragen (84). Die gleichermaßen bedeutenden als auch komplexen Eigenschaften von Neurofilamenten prädestinieren diese als möglichen Forschungsgegenstand in Bezug auf neuropathologische Prozesse.

2.2.2 Neurofilament Light Chain als potentieller Biomarker

Im Rahmen einer neuroaxonalen Schädigung kommt es zur Freisetzung von intraaxonalen Zytoskelettproteinen wie Neurofilamenten (bzw. deren Untereinheiten) in das Interstitium und konsekutiv in den Liquor sowie in deutlich geringeren Mengen in das Blut (5).

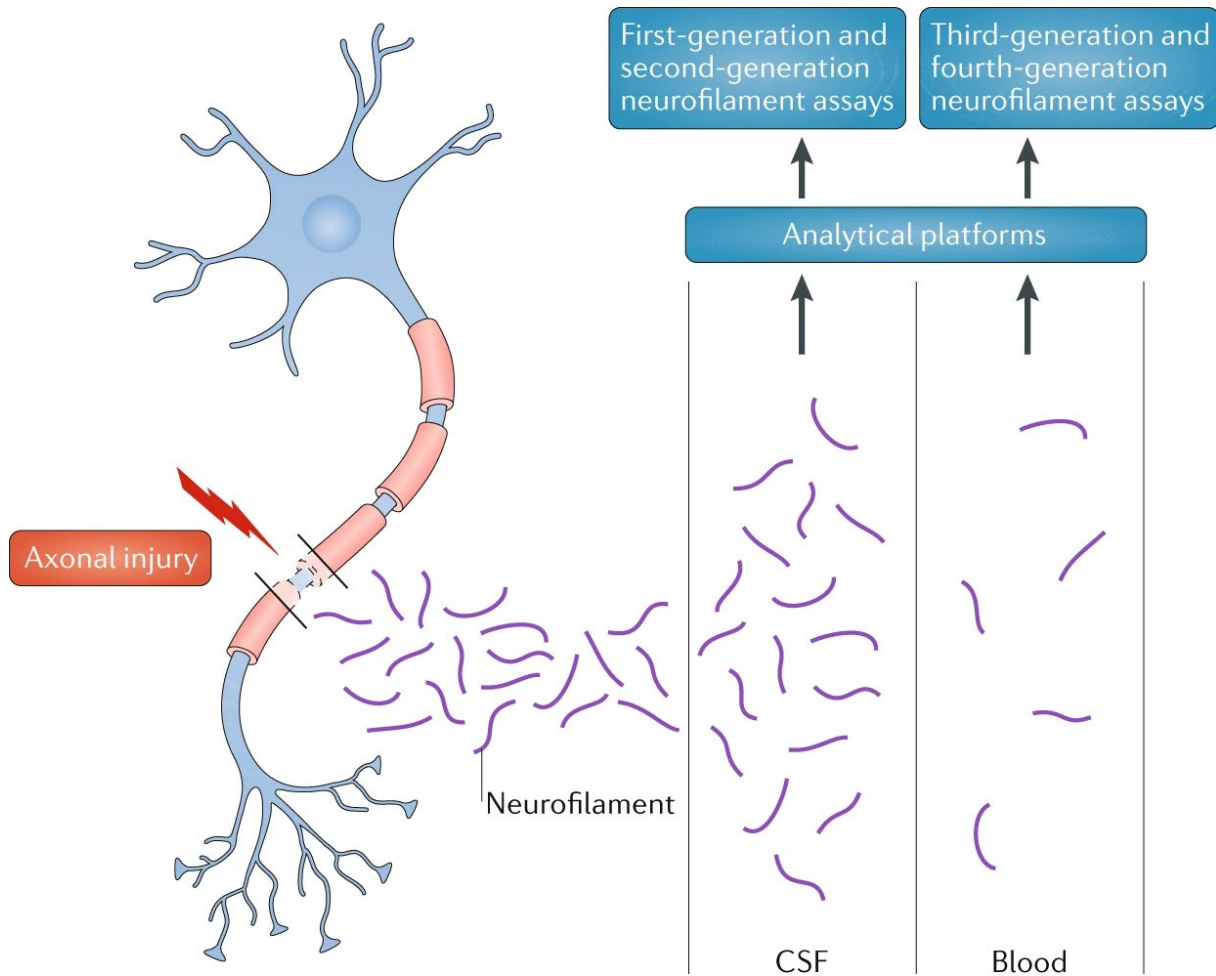


Abbildung 2: Neurofilament-Freisetzung nach axonaler Schädigung

Reproduced with permission from Khalil et al. 2018, © Springer Nature (5)

Nach Schädigung eines Axons werden Zytoskelettproteine wie Neurofilamente in den extrazellulären Raum und in den Liquor sowie in deutlich geringeren Konzentrationen in das Blut freigesetzt. Immunoassays der ersten und zweiten Generation (Immunoblots bzw. Enzyme-linked Immunosorbent Assay) können Neurofilamente in der Regel im Liquor nachweisen, haben aber eine begrenzte Empfindlichkeit für die niedrigen Konzentrationen im Blut. Immunoassays der vierten Generation (Single Molecule Array) können die Neurofilamentkonzentration im Blut hingegen zuverlässig messen (5).

In diesem Zusammenhang beschrieben Rosengren et al. 1996 erstmals, mittels Assays der zweiten Generation gemessene, deutlich erhöhte NfL-Konzentrationen im Liquor von an Amyotropher Lateralsklerose erkrankten Patienten (85). Im weiteren Verlauf ließen sich erhöhte NfL-Konzentrationen im Liquor auch bei anderen neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose beobachten. So konnten Malmeström et al. zeigen, dass MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte NfL-Werte im Liquor aufweisen und diese besonders im Rahmen eines akuten Schubes ansteigen (86). Im Zusammenhang mit zerebrovaskulären Erkrankungen konnten in der Folge ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Unter anderem postulierten hierbei Jonsson et al. eine Assoziation von erhöhten NfL-Spiegeln im Liquor mit zunehmender Größe von subkortikalen Läsionen im Rahmen mikroangiopathischer Veränderungen (87). Weitere Studien zeigten zudem eine Korrelation zwischen erhöhten NfL-Werten im Liquor und dem Schweregrad sowie der Sterblichkeit bei vaskulärer Demenz (88). Diese Ergebnisse deuten bereits auf den potentiellen Nutzen von Neurofilamenten als vielversprechenden prädiktiven Biomarker neurovaskulärer Erkrankungen hin. In Bezug auf akute zerebrovaskuläre Erkrankungen, bei denen für gewöhnlich keine Indikation zur Lumbalpunktion besteht, stellt die Entnahme von Liquor zur Bestimmung von Neurofilament jedoch in der klinischen Praxis eine deutliche Limitation dar. Ein Durchbruch konnte hierbei mit der Entwicklung von hochempfindlichen Assays der vierten Generation (Single Molecule Array, siehe Kapitel 2.2.3) erzielt werden, wodurch geringste Mengen an NfL im Serum bzw. Plasma quantifiziert werden können (7). Die enge Korrelation zwischen der NfL-Konzentration im Serum (sNfL) und der im Liquor ermöglicht es, Rückschlüsse auf die neuroaxonale Schädigung zu ziehen, ohne dass der Liquor durch Lumbalpunktion gewonnen werden muss (89). Hieraus ergibt sich für sNfL ein breites Spektrum potentieller Anwendungen, von denen im Folgenden die prädiktiven Eigenschaften hinsichtlich des ischämischen Schlaganfalls genauer untersucht werden sollen.

2.2.3 Single Molecule Array (SiMoA)

NfL tritt nach neuroaxonomer Schädigung im peripheren Blut in deutlich geringeren Konzentrationen als im Liquor auf (89). Aus diesem Grund konnten zunächst mit herkömmlichen Technologien wie Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) oder Elektrochemilumineszenz Assays (ECL) keine ausreichend sensitiven Messungen des Serum-NfL (sNfL) durchgeführt werden. Es bedarf hierbei eines Verfahrens, das selbst geringste Proteinfractionen in einem komplexen Medium wie Serum nachzuweisen vermag. Die Lösung für dieses Problem stellt die Single Molecule Array Methode (SiMoA) dar, mit der NfL-Konzentrationen im fg/ml-Bereich detektiert werden können und somit eine 126- bzw. 25-mal höhere Sensitivität als die ELISA bzw. ECL-Verfahren aufweist (7).

Zu Beginn des SiMoA-Verfahrens wird die Probe, analog zur herkömmlichen ELISA-Methode, mit einem dem Zielmolekül komplementären Antikörper inkubiert. Diese Antikörper befinden sich jedoch nicht frei in Lösung, sondern sind an mikroskopisch kleine (2,7 µm) magnetische Kügelchen („Beads“) gebunden. Zusammen mit dem Antikörper-besetzten Bead und dem Enzym-gekoppelten Detektionsantikörper bildet das Zielmolekül einen Komplex analog zum Sandwich-ELISA-Verfahren. Bei der Analyse von Proben, die extrem niedrige Konzentrationen des Analyten enthalten (z.B. sNfL), ist das Verhältnis von Zielmolekülen zu Beads gering (typischerweise < 1:1). Dies hat zur Folge, dass entsprechend einer Poisson-Verteilung, ein Bead mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit entweder kein (sehr wahrscheinlich) oder nur ein einzelnes Zielmolekül (bereits deutlich weniger wahrscheinlich) bindet (90).

Ein durch derart wenige Bead-Zielmolekül-Komplexe generiertes Fluoreszenzsignal würde bei herkömmlichen Detektoren jedoch im Grundrauschen des Messvolumens untergehen. Im Kern der SiMoA-Methode steht daher, die gebildeten Komplexe auf möglichst kleine Reaktionskammern aufzuteilen, um so das Fluoreszenzsignal eines jeden einzelnen Bead-Zielmolekül-Komplexes zu erfassen. Die namensgebenden „Single Molecule Arrays“ enthalten deshalb tausende Vertiefungen mit einem Volumen von jeweils nur ca. 50 fl, sodass eine Kammer lediglich mit einem einzelnen Bead (mit dem Zielmolekül besetzt oder unbesetzt) beladen werden kann. Nach Zugabe des fluorogenen Enzymsubstrats kann so jeder einzelne, das Zielmolekül tragende Bead durch das Fluoreszenzsignal detektiert werden. Anhand des Verhältnisses von fluoreszierenden zu nicht-fluoreszierenden Kammern kann letztlich die Konzentration des Analyten in der Probe berechnet werden (90).

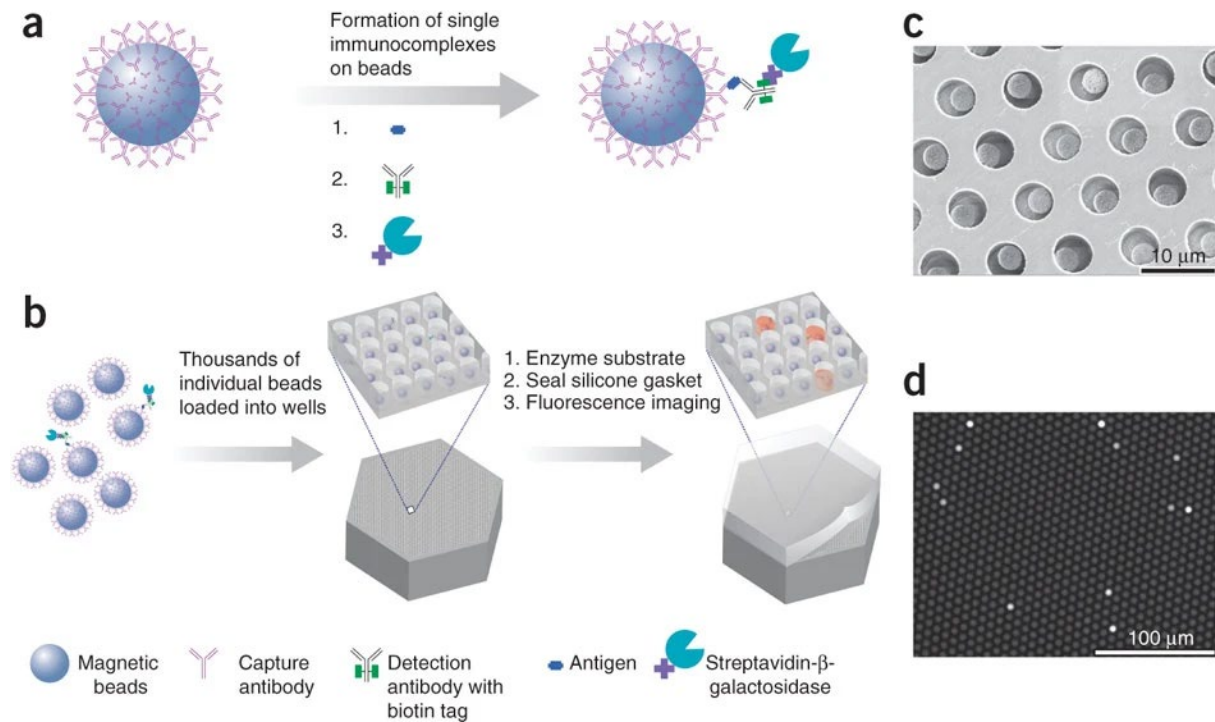


Abbildung 3: Detektion kleinster Proteinfractionen mittels Single Molecule Array

Reproduced with permission from Rissin et al. 2010, © Springer Nature (90)

(a) Einzelne Zielmoleküle werden, analog dem ELISA-Verfahren, an Antikörper-besetzte Beads gebunden und mit Detektionsantikörpern markiert. (b) Beads mit oder ohne Zielmolekül werden einzeln in femtoliter-kleine Vertiefungen eingebracht und Zielmolekül-konjugierte Beads mittels Fluoreszenzreaktion detektiert. (c) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der winzigen Reaktionskammern ($4,5\ \mu\text{m}$ Durchmesser und $3,25\ \mu\text{m}$ Tiefe \cong ca. $50\ \text{fl}$ Volumen) nach dem Laden der Beads (Durchmesser: $2,7\ \mu\text{m}$). (d) Kleiner Ausschnitt des Arrays nach Fluoreszenzreaktion. Während die meisten Reaktionskammern einen einzelnen Bead enthalten, ist nur ein Bruchteil dieser Beads mit dem Zielmolekül-Komplex besetzt und zeigt dadurch ein Fluoreszenzsignal. Die Proteinkonzentration in der Gesamtprobe korreliert mit dem Prozentsatz der Beads, die ein Zielmolekül tragen und somit ein Signal emittieren (90).

3 Material und Methoden

3.1 Material

Blutentnahmeutensilien

Blutentnahmekanüle	B.Braun Venofix® Safety 21G
Blutentnahmeröhrchen	Sarstedt S-Monovette® Serum-Gel 7,5 ml

Laborgeräte und -zubehör

Automatisierter SiMoA- Analysator	Quanterix® Simoa™ HD-1 Analyzer®, Produktnummer 100438-R
-80°C- Ultra-Tiefkühlschrank	Panasonic™ Biomedical Ultra Low Temperature Freezer DU700VH
Vortex-Schüttler	VWR™ Analog Vortex Mixer
Biologische Sicherheitswerkbank	Thermo Scientific™ MSC-Advantage™
Zentrifugen	Thermo Scientific™ Heraeus Multifuge X1 Thermo Scientific™ Heraeus Multifuge 3L-R Thermo Scientific™ Heraeus Fresco 21
Probenplatten für Single Molecule Array	Quanterix® Simoa™ Disc
Pipetten	Eppendorf Research® plus
Pipettierhilfe (Akku-betrieben)	Hirschmann® Pipetus®
Pipettenspitzen	Starlab TipOne®
Mikrotiterplatten (96-well)	Thermo Scientific™ Nunc™ 96-MicroWell™
Kryo-Röhrchen (2 ml)	Greiner Bio-One Cryo.s™
Eppendorfgefäße (2 ml)	Eppendorf Safe Lock Tubes

Analysereagenzien

Bead-Reagenz	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit
Detektionsreagenz	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit
Streptavidin-β-Galactosidase-Reagenz	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit
Resorufin D-Galactopyranoside-Reagenz	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit
Probenverdünnungspuffer	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit
Kalibrierungsreagenz	Teil des Quanterix® Simoa™ NF-light® Kit

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Die Untersuchung des Patientenkollektivs erfolgte im Rahmen der Gutenberg Stroke Study (GSS) als monozentrische, prospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie (DRKS-ID: DRKS00017253). Die Probanden wurden an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von Januar 2019 bis Januar 2020 rekrutiert. Sämtliche hier untersuchten Probanden bzw. deren Bevollmächtigten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung ihrer anonymisierten Patientendaten und Gewinnung von Blutproben im Rahmen der Gutenberg Stroke Study (siehe Anhang 1). Die Patienten wurden unter Erfüllung der Deklaration von Helsinki behandelt. Darüber hinaus wurde die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz im Vorfeld informiert, die das Vorhaben bewilligte (Antragsnummer: 2018-13335).

Während des Studienzeitraums wurden 180 Patienten in die Gutenberg Stroke Study eingeschlossen. Als Einschlusskriterium galt ein akuter ischämischer Schlaganfall, der mittels mechanischer Thrombektomie therapiert wurde. Dieses Kriterium wurde gewählt, da aufgrund des Verschlusses großkalibriger Gefäße a priori ein größerer neuroaxonaler Schaden mit einer entsprechend ausgeprägteren sNfL-Freisetzung antizipiert wurde. Der Einschluss erfolgte ansonsten unabhängig von Stromgebiet, Rekanalisationsergebnis oder Vorerkrankungen. Ein primär hämorrhagischer Schlaganfall sowie die ausschließliche Therapie mittels intravenöser Thrombolyse wurden als Ausschlusskriterien festgelegt.

3.2.2 Ablauf der Datenerhebung

Im Allgemeinen erfolgt die Behandlung von Patienten mit Verdacht auf akuten ischämischen Schlaganfall an der Universitätsmedizin Mainz nach leitliniengerechtem, standardisiertem Schema. Nach Ankunft in der Klinik erfolgt die neurologische Erstbeurteilung unmittelbar in den Räumlichkeiten der Neuroradiologie, um Verzögerungen zwischen klinischer Untersuchung und Bildgebung zu minimieren. Die im Anschluss durchgeführte native kraniale Computertomographie dient zunächst dazu, eine hämorrhagische Genese auszuschließen. Nach Blutungsausschluss wird dann, je nach fokale-neurologischem Defizit, Zeitfenster und potentiellen Kontraindikationen, gegebenenfalls die i.v.-Thrombolyse begonnen. Anschließend

erfolgt in der Regel unmittelbar die CT-Angiographie und CT-Perfusion, um das betroffene Gefäß(-segment) zu identifizieren und Aussagen über die ggf. vorhandene Penumbra treffen zu können. Hiervon wird zusammen mit klinischen Faktoren interdisziplinär die Indikation für eine mechanische Thrombektomie abgeleitet und der Patient dieser unmittelbar zugeführt. Nachfolgend wird der Patient zur Weiterbehandlung auf die überregional zertifizierte Stroke-Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin aufgenommen.

Das Screening möglicher Probanden erfolgte während des Studienzeitraums täglich (auch an Wochenenden und an Feiertagen) durch Sichtung der Stroke Unit-Neuzugänge. Anhand der oben genannten Kriterien erfolgte daraufhin die Entscheidung für einen potentiellen Studieneinschluss. Vor der Durchführung von studienspezifischen Maßnahmen wurde die informierte Einwilligung des Patienten (oder einer bevollmächtigten Person) zur Verwendung der Patientendaten und zu den Blutentnahmen eingeholt.

Die Erhebung epidemiologischer und klinischer Parameter wurde mittels standardisiertem Case Report Form (CRF) durchgeführt (siehe Anhang 2). Dies erfolgte für gewöhnlich wenige Tage nach Entlassung anhand von Entlassbrief, Behandlungsprotokollen und den neuro-radiologischen Befunden. Die Gewinnung von Blutproben zur sNfL-Messung erfolgte bei der Klinikaufnahme (sNfL-BL) sowie 24, 72 und 120 Stunden nach Beginn der mechanischen Thrombektomie (sNfL-24h, -72h, -120h). Nach Zentrifugation der Blutproben wurde das Serum abpipettiert, bei -80°C tiefgefroren und nach Abschluss der Probandenakquise analysiert (s. Kapitel 3.2.5). 24 Stunden nach Aufnahme wurde ein Kontroll-CT durchgeführt. 90 Tage nach dem Akutereignis erfolgte ein telefonisches Follow-up. Hierbei wurden die Probanden bezüglich ihrer Alltagskompetenzen interviewt und das funktionelle Outcome mittels modified Rankin Scale (mRS) festgelegt. Des Weiteren wurde mit Hilfe einer für Telefonate validierten Form des Montreal Cognitive Assessment (T-MoCa) das kognitive Outcome beurteilt.

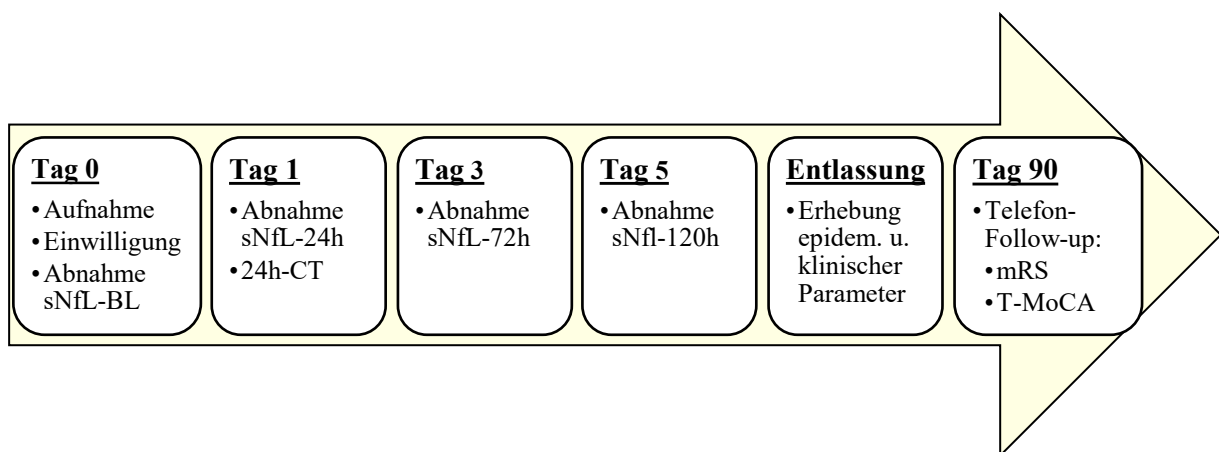


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Datenerhebung

3.2.3 Epidemiologische und klinische Parameter

Neben klassischen Basischarakteristika wie Alter und Geschlecht wurden relevante Komorbiditäten (Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus etc.), Dauermedikation, Größe und Körpergewicht, bisherige modified Rankin Scale (mRS) sowie Lebensumstände erfasst.

Hinsichtlich des unmittelbaren Akutgeschehens wurden präklinische wie intraklinische Prozesszeiten (Symptom Onset-to-Needle, Symptom Onset-to-Groin-Puncture, Door-to-CT, Door-to-Needle), das neurologische Defizit mittels National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) sowie Herzfrequenz und Blutdruck bei Aufnahme dokumentiert.

Festgehalten wurden zudem neuroradiologische Charakteristika wie Infarktlokalisierung, verschlossenes Gefäß(-segment) sowie die initiale Infarktdemarkation mittels Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS).

Ein weiteres Kontroll-CT erfolgte ca. 24 Stunden nach dem Akutereignis. Dieses wurde zur Bestimmung des demarkierten Infarktvolumens (cm³) genutzt, indem auf 30 Schichten das Ischämieareal manuell umrandet, planimetrisch quantifiziert und die errechnete Fläche mit der Schichtdicke (5 mm) multipliziert wurde.

Des Weiteren wurden periprozedurale Informationen zur Thrombektomie und Thrombolyse erhoben. Hierzu zählen z.B. die Art des verwendeten Stent-Retrievers, Komplikationen (z.B. Intrazerebrale Blutung, Vasospasmus, Thrombusverschleppung, Gefäßdissektion) und das letztliche Rekanalisationsergebnis (TICI-Score).

Nach Ende der Behandlung wurde die Ätiologie des Schlaganfalls gemäß TOAST-Klassifikation, die stationäre Verweildauer und während des Verlaufs aufgetretene Komplikationen (z.B. intrakranielle Blutung, Re-Schlaganfall, maligner Mediainfarkt) erfasst.

3.2.4 Follow-up und Outcome-Parameter

Im Rahmen der Gutenberg Stroke Study erfolgte ca. 90 Tage nach dem Akutereignis ein standardisiertes telefonisches Follow-up. Sollten die Patienten aufgrund eines schweren neurologischen Defizits nicht kommunikationsfähig gewesen sein, wurde das Follow-up fremdanamnestisch mit einem nahen Angehörigen durchgeführt.

Die Patienten (bzw. deren Angehörige) wurden hinsichtlich ihrer aktuellen Lebenssituation, ihrer Alltagskompetenzen, des Gehvermögens sowie der Hilfsbedürftigkeit befragt. Anhand der Aussagen wurde der funktionelle Status der Patienten mittels modifizierter Rankin-Skala (mRS) eingeschätzt (siehe Kapitel 3.2.4.1).

Das kognitive Outcome wurde mittels einer für Telefonate validierten Form des Montreal Cognitive Assessment (T-MoCA) isoliert untersucht (siehe Kapitel 3.2.4.2). Des Weiteren wurden zwischenzeitlich aufgetretene Komplikationen (z.B. Re-Schlaganfall, Intrakranielle Blutung, Myokardinfarkt), Erwerbstätigkeit sowie ggf. rehabilitative Maßnahmen erfasst.

3.2.4.1 Die modifizierte Rankin-Skala

Die Erhebung des funktionellen Outcomes 90 Tage nach dem Akutereignis erfolgte mittels telefonischem Follow-up. Hierzu wurde die in Schlaganfallstudien international am häufigsten zur Outcome-Messung angewandte modifizierte Rankin-Skala (modified Rankin Scale, mRS) verwendet (91). Diese von Rankin 1957 beschriebene und von van Swieten et al. 1988 modifizierte Skala ermöglicht es, das funktionelle Outcome nach Schlaganfall in eine von sieben möglichen Kategorien einzuordnen. Hierbei wird die Mobilität, die Unabhängigkeit bei Alltagsaktivitäten, sowie das Ausmaß der pflegerischen Unterstützung berücksichtigt (92, 93).

Die Einteilung der modifizierten Rankin-Skala ist wie folgt:

0: Keine Symptome

1: Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz Symptomen alle Alltagsaktivitäten verrichten.

2: Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.

3: Moderate Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe gehen.

4: Höhergradige Beeinträchtigung. Hilfe bei Körperpflege nötig, kann nicht ohne Hilfe gehen.

5: Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.

6: Versterben nach Schlaganfall

Hinsichtlich statistischer Charakteristika stellt die mRS eine suffiziente Methode zur Outcome-Kategorisierung dar. So beschrieben Quinn et al. die Interrater-Reliabilität in einer internationalen Studie als gut ($\kappa = 0,67$) (94). In Bezug auf Sensitivität und Validität sind ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse beschrieben (95, 96). Als limitierend sollte jedoch der konfundierende Einfluss von sozioökonomischem Status und Komorbiditäten erwähnt werden (95).

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde die ordinalskalierte modifizierte Rankin-Skala in eine dichotome Variable überführt. Hierbei wurden, gemäß geläufiger Konvention, mRS-Werte von 0 bis 2 als „gutes funktionelles Outcome“ und mRS-Werte von 3 bis 6 als „schlechtes funktionelles Outcome“ deklariert. Es ist jedoch zu beachten, dass derzeit keine standardisierte Methode der mRS-Dichotomisierung vorliegt, sodass in manchen Studien mRS-Werte von 0 bis 1 als gutes funktionelles Outcome angesehen werden (97).

3.2.4.2 Telefonisches Montreal Cognitive Assessment

Im Rahmen der Gutenberg Stroke Study sollte nicht nur das funktionelle Outcome, sondern auch das kognitive Outcome isoliert untersucht werden. Hierzu wurde eine für Telefonate modifizierte Version des Montreal Cognitive Assessments verwendet (T-MoCA).

Die ursprüngliche Form des MoCA wurde von Nasreddine et al. publiziert und dient als Screening-Instrument zur Detektion einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl. mild cognitive impairment, MCI) (98). Hierbei muss der Proband elf Aufgaben aus mehreren kognitiven Teilleistungsbereichen bearbeiten und kann maximal 30 Punkte erreichen. Zu den untersuchten Leistungsbereichen zählen Kurzzeitgedächtnis (5 Punkte), Aufmerksamkeit (6 Punkte), Visuokonstruktion / Exekution (5 Punkte), Sprechen und Benennen (6 Punkte), abstraktes Denken (2 Punkte) sowie Orientierung (6 Punkte). Des Weiteren wird der Bildungshintergrund der Probanden berücksichtigt, sodass bei weniger als 12 Ausbildungsjahren ein Bonuspunkt berechnet wird. Ein aufaddierter Wert größer 25 gilt als Normalbefund, wohingegen Summenwerte kleiner 26 auf eine kognitive Beeinträchtigung hindeuten. Nasreddine et al. beschrieben in der Validierungsstudie eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 87 % hinsichtlich der Detektion eines MCI sowie eine Überlegenheit des MoCA im Vergleich zu anderen Assessments wie dem Mini-Mental-Status-Test (98).

In der Gutenberg Stroke Study wurde die für Telefonate modifizierte Form des MoCA verwendet (T-MoCA). Hierbei wurden die telefonisch nicht durchführbaren Aufgaben der Leistungsbereiche Visuokonstruktion / Exekution sowie Benennen entfernt, sodass letztlich ein Maximum von 22 Punkten erreicht werden kann. Der Cut-off für die Detektion eines MCI verschiebt sich dadurch auf ≤ 18 Punkte. Diesbezüglich postulierten Pendlebury et al. in einer Studie an Schlaganfallpatienten die ebenfalls gute Validität des T-MoCA für die Detektion eines MCI nach Schlaganfall. Logischerweise stellt die mangelnde Fähigkeit zur Detektion eines visuokonstruktiven Defizits eine Limitation des T-MoCA im Vergleich zum face-to-face MoCA dar (99).

Es ist zu beachten, dass der MoCA bzw. T-MoCA lediglich ein Screening-Instrument darstellt und eine differenzierte Schweregradeinteilung der kognitiven Beeinträchtigung zwar in manchen Studien angewandt wird, faktisch aber nicht auf Evidenz basiert.

3.2.5 Blutentnahmen und sNfL-Messung

Die Gewinnung von Blutproben zur sNfL-Messung erfolgte bei Klinikaufnahme (Baseline, sNfL-BL) sowie 24, 72 und 120 Stunden (sNfL-24h, -72h, -120h) nach Beginn der Thrombektomie.

Die Blutentnahmen wurden an den verschiedenen Tagen möglichst zur gleichen Uhrzeit durchgeführt. Als Referenzzeitpunkt wurde hierfür der Beginn der Thrombektomie am Aufnahmetag gewählt.

Nach Abnahme der venösen Blutprobe in 7,5 ml Serum-Gel-Röhrchen (Sarstedt S-Monovette®) erfolgte binnen einer Stunde die Zentrifugation bei 2000 g über 10 Minuten unter Zimmertemperatur. Anschließend wurde das Serum unverzüglich in Polypropylen-Kryoröhrchen (Greiner Bio-One Cryo.s™) abpipettiert und bei -80 °C tiefgefroren.

Nach Ende der Patientenrekrutierung wurden die sNfL-Konzentrationen der Serumproben mittels Single Molecule Array bestimmt. Hierzu wurde der vollautomatisierte Analysator „SiMoA HD-1“ der Firma Quanterix® sowie das kompatible Simoa™ NF-light® Kit desselben Herstellers gemäß dessen Anweisungen verwendet.

Nach Auftauen des gefrorenen Serums bei Raumtemperatur erfolgte zunächst die Durchmischung der Proben mittels Vortex und eine erneute Zentrifugation bei 10.000 g für 5 Minuten. Anschließend wurde eine Verdünnung des Serums durchgeführt und die Proben auf eine 96-Well Mikrotiterplatte verteilt. Hiernach konnte der SiMoA HD-1 Analysator mit den Proben und den Reagenzien des komplementären NF-light®-Kits bestückt werden.

Die weiteren Schritte wurden vollautomatisiert durch den Analysator durchgeführt. Zunächst erfolgt die Inkubation der Serumproben mit den Antikörper-besetzten paramagnetischen Beads. Nach dem Waschen werden die biotinylierten Detektionsantikörper hinzugegeben und bilden so mit NfL und den Beads einen Komplex. Im Anschluss an einen erneuten Waschvorgang inkubiert der Analysator die Proben mit dem Enzym-Konjugat Streptavidin-β-Galaktosidase (SBG), welches wiederum am Detektionsantikörper bindet. Nach einem letzten Waschvorgang wird die Lösung mit dem Substrat Resorufin-β-D-Galactopyranosid (RGP) versetzt und auf die sog. SiMoA-Disc übertragen. Dort befinden sich die femtoliter-kleinen Reaktionskammern, in denen RGP von SBG unter Emission eines Fluoreszenzsignals hydrolysiert wird (siehe Kapitel 2.2.3). Das ausgesandte Fluoreszenzsignal wird vom optischen System des SiMoA HD-1

erkannt und gezählt. Die NfL-Konzentration ist folglich proportional zum detektierten Fluoreszenzsignal und wurde letztlich anhand einer Kalibrierkurve interpoliert.

Die Messung der einzelnen Serumproben erfolgte in Duplikaten. Der sich hieraus ergebende Mittelwert und die Standardabweichung wurden verwendet, um den individuellen Variationskoeffizient (CV, in %) jeder Messung zu berechnen. Dies erfolgte als Division der Standardabweichung durch den Mittelwert und anschließender Multiplikation mit 100. Bei CV-Werten über 20 % wurde die jeweilige Probe erneut gemessen. Bei der Messung der sNfL-Konzentrationen erfolgte eine Verblindung hinsichtlich der klinischen Parameter.

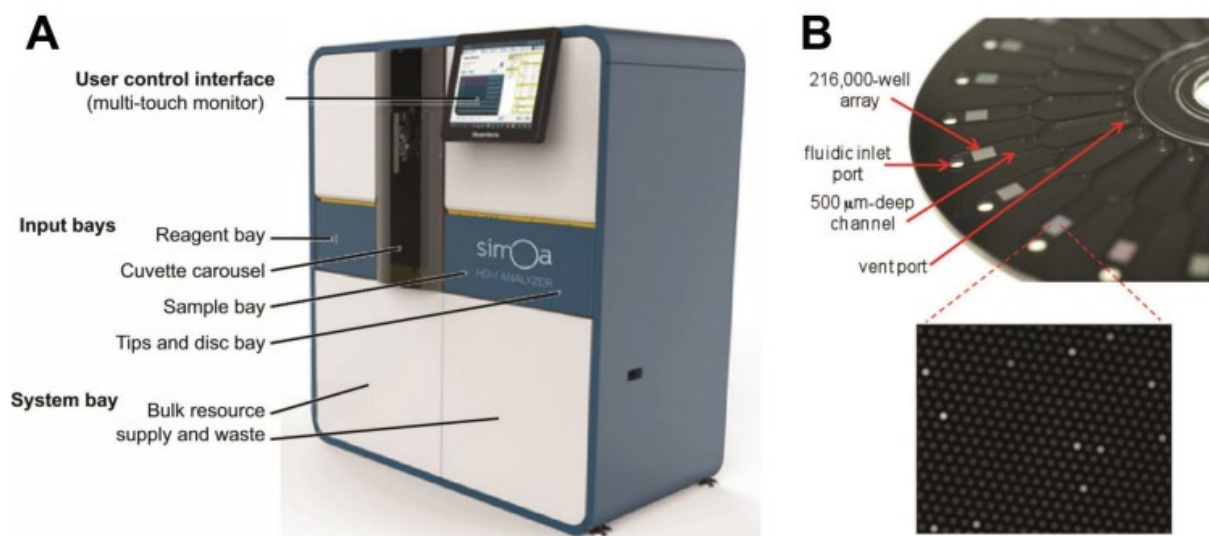


Abbildung 5: Quanterix® Single Molecule Array Technologie

Reprinted with permission from Wilson et al. 2016, © SAGE Publications (100).

(A) Quanterix® SiMoA HD-1 Analyzer (B) SiMoA-Disc mit femtoliter-kleinen Microwells

3.2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe der Programme IBM SPSS Statistics® (IBM Corp., 2020, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0) und MedCalc® (MedCalc Software Ltd, Version 20.0).

Die statistische Verteilung kontinuierlicher Variablen wurde mittels Kolmogorov-Smirnow- und Shapiro-Wilk-Test untersucht. Bestand eine Normalverteilung, wurde als Lagemaß der Mittelwert und als Streuungsmaß die Standardabweichung berechnet. Im Fall nicht-normalverteilter Variablen erfolgte hingegen die Berechnung des Medians sowie der Interquartilsspannweite (IQR). Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und relative Anteile angegeben.

Auf univariater Ebene erfolgte der Vergleich verschiedener Gruppen bei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen mittels t-Test. Nicht normalverteilte, kontinuierliche Variablen (insb. sNfL) wurden mittels Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich signifikanter Unterschiede untersucht. Die Unabhängigkeit dichotomer Merkmale wurde mittels Chi-Quadrat-Test berechnet.

Die diagnostische Güte von sNfL zur Vorhersage der klinischen Outcome-Variablen wurde anhand einer Receiver Operating Characteristic Analyse (ROC-Analyse) berechnet. Mit Hilfe der Software MedCalc® konnten hierbei die „Area Under the Curve“ (AUC) der jeweiligen Variablen hinsichtlich ihrer prädiktiven Fähigkeiten miteinander verglichen werden. Dies erfolgte anhand der Methode von DeLong et al. (101).

Anhand der oben beschriebenen ROC-Analyse lassen sich jedem gewählten sNfL-Cut-off Testcharakteristika wie Sensitivität und Spezifität zuweisen. Um den in Bezug auf Sensitivität und Spezifität optimalen Cut-Off zu ermitteln, wurde mittels MedCalc® die Berechnung des Youden-Index herangezogen. Des Weiteren wurden Testcharakteristika für verschiedene sNfL-Perzentile berechnet.

Auf multivariater Ebene erfolgte die Analyse des Einflusses unabhängiger Variablen (u.a. sNfL) auf die abhängigen Variablen (Outcome) mittels binär-logistischer Regressionsanalyse. Die sich aus der Regression ergebenden Vorhersagemodelle wurden anschließend ebenfalls mittels ROC-Analyse ausgewertet und hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte verglichen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte auf univariater Ebene mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test. Zur multivariaten Überlebenszeitanalyse wurde eine Cox-Regression durchgeführt.

Die durchgeführte Korrelationsanalyse erfolgte aufgrund nicht normalverteilter Daten mittels Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

Zur Darstellung der sNFL-Konzentrationen wurde eine semi-logarithmische Skala in den Diagrammen verwendet.

Für alle eingesetzten statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Im Rahmen der Gutenberg Stroke Study konnte von insgesamt 180 Patienten an mindestens einem Abnahmezeitpunkt eine Serumprobe gewonnen werden. Hiervon konnten 171 Patienten telefonisch für das 90-Tage-Follow-Up erreicht werden, was einer Lost-to-follow-up-Rate von 5 % entspricht. Von 90 Patienten (bzw. $n = 84$ nach Follow-up) konnte an allen Abnahmezeitpunkten (sNfL-BL bis sNfL-120h) eine Serumprobe gewonnen werden. Diese Kohorte wurde verwendet, um zunächst prädiktive Unterschiede zwischen den verschiedenen Abnahmezeitpunkten zu untersuchen.

Die meisten Serumproben ($n = 162$ bzw. nach Follow-up $n = 153$) wurden an Tag 1 nach der Intervention (sNfL-24h) akquiriert. Diese Kohorte wurde für die meisten der nachfolgenden Analysen verwendet. Aufgrund einer hohen Drop-Out-Rate (Näheres siehe Kapitel 4.4) konnten in dieser Kohorte nur 46 T-MoCA evaluiert werden.

Das untenstehende Flussdiagramm stellt die Akquisition des Studienkollektivs dar (**Abb. 6**).

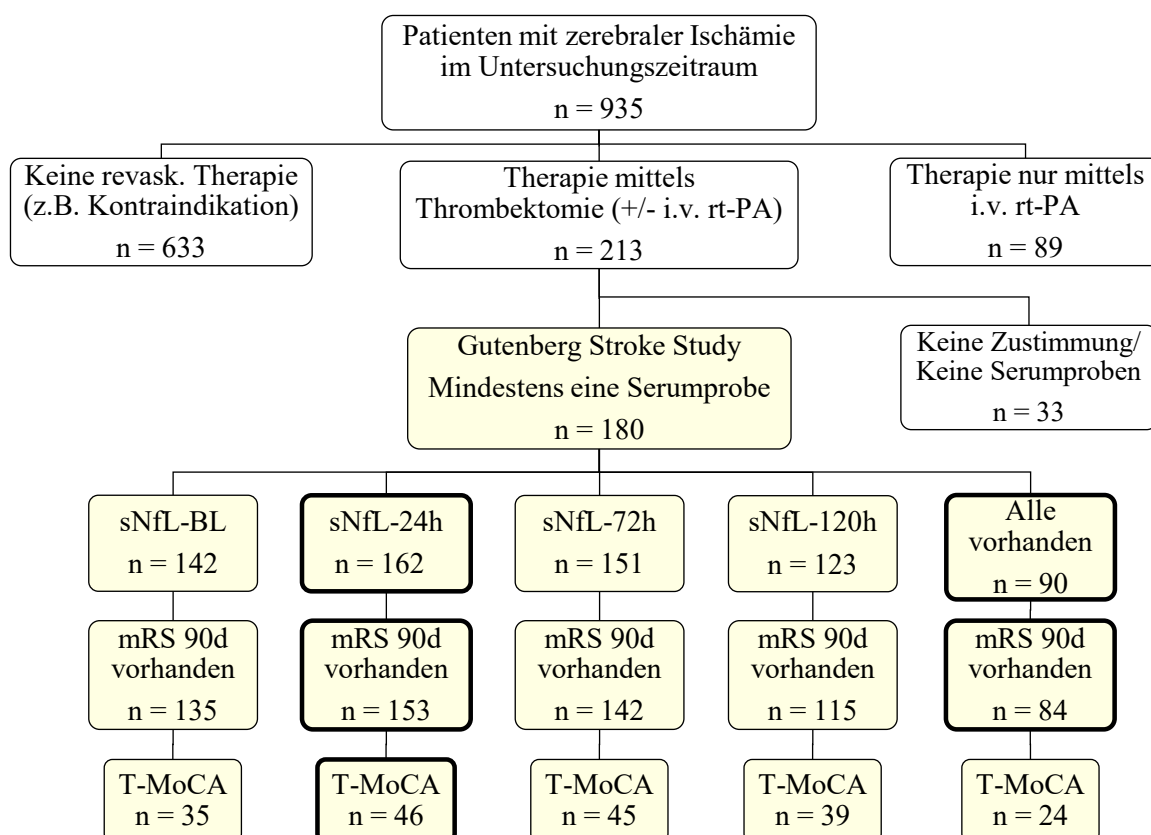


Abbildung 6: Flussdiagramm zu Rekrutierung, Blutprobengewinnung und Follow-up

Die für die Analysen hauptsächlich verwendeten Kohorten sind dick umrandet.

Die Blutentnahmen wurden an den verschiedenen Tagen möglichst zur gleichen Uhrzeit durchgeführt. Als Referenzzeitpunkt wurde hierfür der Beginn der Thrombektomie am Aufnahmetag gewählt. Für sNfL-24h lag der mediane Abstand zum Thrombektomiebeginn bei 24 Stunden (IQR 20 - 29), für sNfL-72h bei 72 Stunden (IQR 68 - 76) und für sNfL-120h bei 120 Stunden (IQR 115 - 125). Für sNfL-Baseline betrug der zeitliche Abstand zum Beginn der Thrombektomie im Median 10 Minuten (IQR -29 - 148).

Bezüglich der methodischen Güte der durchgeführten sNfL-Messungen ergab die Analyse der Variationskoeffizienten (CV) einen mittleren Intra-Assay-Variationskoeffizient von 5,70 % sowie einen mittleren Inter-Assay-CV von 5,26 % (low control) bzw. 8,84 % (high control).

Im Folgenden soll zunächst näher auf die epidemiologische und klinische Zusammensetzung des 180 Patienten umfassenden Gesamtkollektivs eingegangen werden.

Dieses setzt sich aus 102 Frauen (56,7 %) und 78 Männern (43,3 %) zusammen. Das Alter war in der Kohorte nicht normalverteilt und lag im Median bei 77 Jahren (IQR 66 - 83).

Als häufigste kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten arterielle Hypertonie (78,3 %), Dyslipidämie (49,4 %) sowie Vorhofflimmern (45 %) identifiziert werden. Die nach der TOAST-Klassifikation häufigsten Ätiologien stellten Kardioembolie (50,6 %) und Makroangiopathie (23,3 %) dar. In 20,1 % der Fälle blieb die Ätiologie unklar.

Der initial erhobene NIHSS lag im Median bei 15 Punkten (IQR 10 - 18). Der mittels initialem cCT festgelegte mediane ASPECTS bzw. pc-ASPECTS betrug 10 Punkte (IQR 8 - 10). Im Kontroll-cCT an Tag 1 nach der Intervention (Median 22 Stunden, IQR 17 - 16) betrug das mediane Infarktvolumen 11,7 cm³ (IQR 1,4 - 46,5). Bei 77,8 % des Patientenkollektivs konnte nach Thrombektomie eine gute Reperfusion (definiert als TICI-Grad 2b - 3) erreicht werden.

Vor dem Akutereignis betrug der mediane mRS 0 (IQR 0 - 1). Nach 90 Tagen lag der mediane mRS des Gesamtkollektivs bei 4 (IQR 1 - 6). 31,1% der Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 90 Tagen (**Tab. 1**).

Demographische Daten	
Anzahl	180
Alter (Jahre)	77 (66 - 83)
Geschlecht (weiblich)	102 (56,7 %)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Vorheriger Schlaganfall	35 (19,4 %)
Arterielle Hypertonie	141 (78,3 %)
Vorhofflimmern	81 (45,0 %)
Dyslipidämie	89 (49,4 %)
Nikotinabusus	34 (18,9 %)
Diabetes mellitus	52 (28,9 %)
Kor. Herzerkrankung	29 (16,1 %)
Herzinsuffizienz	17 (9,4 %)
TOAST-Klassifikation	
Makroangiopathie	42 (23,3 %)
Kardioembolie	91 (50,6 %)
Mikroangiopathie	0 (0,0 %)
Andere	9 (5,0 %)
Unklar	36 (20,1 %)
Klinische Parameter	
NIHSS bei Aufnahme	15 (10 - 18)
ASPECTS	10 (8 - 10)
Infarkt volumen nach 24 h (cm ³)	11,7 (1,4 - 46,5)
Reperfusion (TICI 2b-3)	140 (77,8 %)
mRS (vor Schlaganfall)	0 (0 - 1)
mRS (nach 90 Tagen)	4 (1 - 6)
Verstorben (binnen 90 Tagen)	56 (31,1 %)

Tabelle 1: Charakterisierung des Gesamtkollektivs

Die angegebenen Daten stehen für die absolute Anzahl (%) oder den Median (IQR); n = 180

4.2 Vorhersage des funktionellen Outcomes durch sNfL

Insgesamt konnte von 84 Probanden an allen vier Abnahmezeitpunkten (BL, 24h, 72h, 120h) eine Blutprobe gewonnen und der mRS nach 90 Tagen ermittelt werden. Hierbei zeigten 50 Patienten (59,5 %) ein gutes ($mRS \leq 2$) und 34 (40,5 %) ein schlechtes ($mRS \geq 3$) funktionelles Outcome. Vergleicht man die sNfL-Spiegel hinsichtlich des funktionellen Outcomes, so zeigt sich über alle Zeitpunkte hinweg ein signifikanter sNfL-Unterschied zwischen den Outcome-Kohorten ($mRS \leq 2$ vs. $mRS \geq 3$: $p < 0,001$). Des Weiteren ist im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Anstieg der sNfL-Konzentrationen sowie ein größer werdender sNfL-Unterschied zwischen den Outcome-Kohorten zu beobachten ($\Delta sNfL$ -BL: 23,2 pg/ml; $\Delta sNfL$ -24h: 45,9 pg/ml; $\Delta sNfL$ -72h: 171,3 pg/ml; $\Delta sNfL$ -120h: 376,6 pg/ml; $p < 0,001$) (Abb. 7).

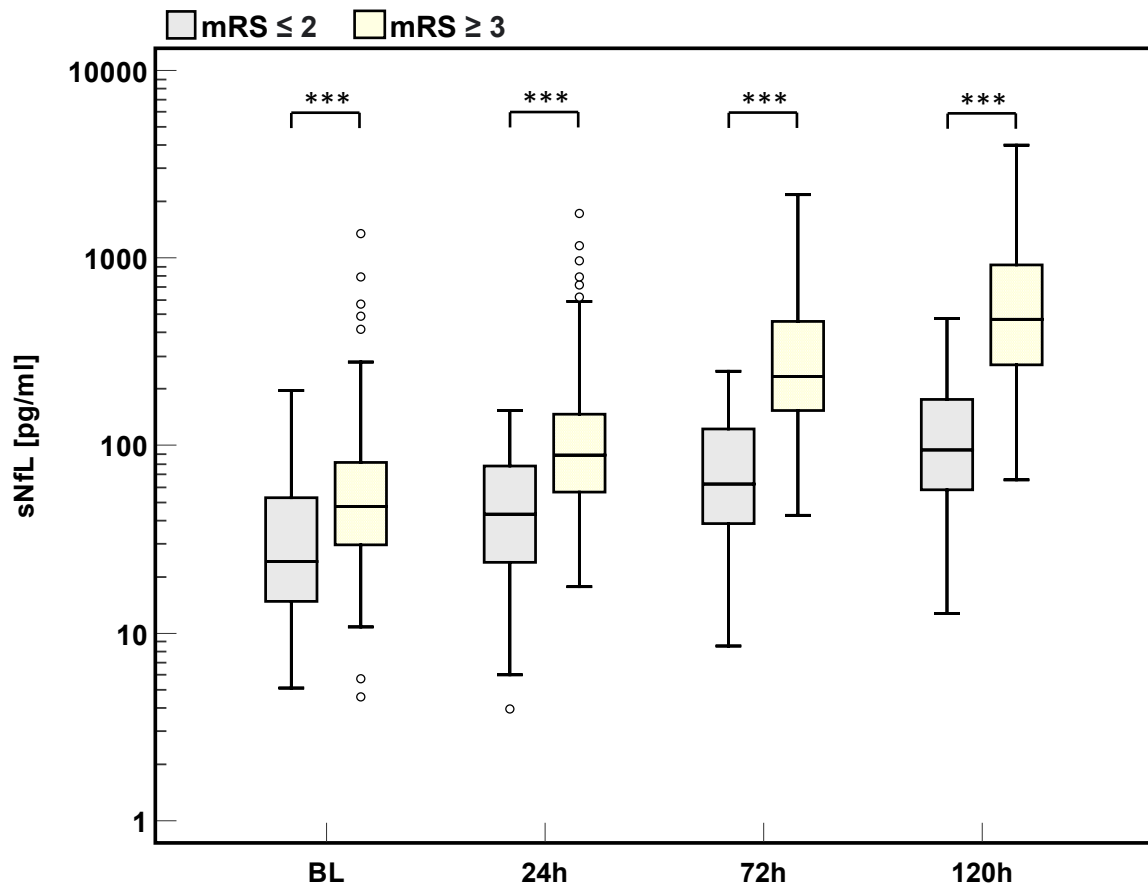


Abbildung 7: Vergleich der sNfL-Spiegel verschiedener Abnahmezeitpunkte zwischen gutem und schlechtem funktionellen Outcome nach 90 Tagen

sNfL-BL: 24,1pg/ml (IQR 14,8-52,8) vs. 47,3pg/ml (IQR 29,3-82,6), Δ : 23,2pg/ml, $p < 0,001$;
sNfL-24h: 43,1pg/ml (IQR 24,0-77,9) vs. 89,0pg/ml (IQR 57,0-146,4), Δ : 45,9pg/ml, $p < 0,001$;
sNfL-72h: 62,4pg/ml (IQR 38,9-122,1) vs. 233,7pg/ml (IQR 154,6-458,1), Δ : 171,3pg/ml, $p < 0,001$;
sNfL-120h: 94,8pg/ml (IQR 57,3-177,1) vs. 471,4pg/ml (IQR 269,6-921,7), Δ : 376,6pg/ml, $p < 0,001$; $n = 84$; (***) $\triangleq p < 0,001$); Semi-logarithmische Skala

Um die verschiedenen sNfL-Abnahmezeitpunkte (sNfL-BL, -24h, -72h, -120h) hinsichtlich ihrer prädiktiven Fähigkeiten in Bezug auf das funktionelle Outcome zu vergleichen, wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt. Diese ergab für alle sNfL-Messzeitpunkte eine signifikante Diskriminationsfähigkeit (sNfL-BL: AUC = 0,680 $p < 0,01$; sNfL-24: 0,774 $p < 0,001$; sNfL-72h: 0,885 $p < 0,001$; sNfL-120h: 0,895 $p < 0,001$). Korrespondierend zu Abbildung 7, zeigte sich mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Akutereignis ein Anstieg der AUC. Demnach ist die Vorhersagekraft von sNfL bei Aufnahme (sNfL-BL) mit einer AUC von 0,680 zwar signifikant aber sehr gering, wohingegen die Bestimmung von sNfL-Werten nach 5 Tagen (sNfL-120h) mit einer hohen Diskriminationsfähigkeit hinsichtlich des 90-Tage-Outcomes (AUC = 0,895) einhergeht (102) (**Tab. 2**) (**Abb. 8**).

	AUC	95 %-KI	p-Wert (AUC \neq 0,5)
sNfL-BL	0,680	0,557 - 0,803	$< 0,01^*$
sNfL-24h	0,774	0,675 - 0,872	$< 0,001^*$
sNfL-72h	0,885	0,816 - 0,954	$< 0,001^*$
sNfL-120h	0,895	0,828 - 0,961	$< 0,001^*$

Tabelle 2: ROC-Analyse verschiedener Abnahmezeitpunkte bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

Signifikante Diskriminierungsfähigkeit aller Messzeitpunkte (sNfL-BL, sNfL-24h, sNfL-72h, sNfL-120h) in Bezug auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen. n = 84

Der Vergleich der einzelnen ROC-Kurven untereinander mit Hilfe der Methode von DeLong et al. konnte zeigen, dass sich die AUC von sNfL-BL und sNfL-24h signifikant unterscheiden (Δ AUC = 0,094; $p < 0,05$). Des Weiteren besteht zwischen sNfL-24h und sNfL-72h ein signifikanter Unterschied (Δ AUC = 0,111; $p < 0,01$). Zwischen der AUC von sNfL-72h und sNfL-120h konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diskriminierungsfähigkeit nachgewiesen werden (Δ AUC = 0,010; $p = 0,615$) (**Abb. 8**) (**Tab. 3**).

	Δ AUC	p-Wert (nach DeLong et al.)
sNfL-BL vs. sNfL-24h	0,094	$< 0,05^*$
sNfL-24h vs. sNfL-72h	0,111	$< 0,01^*$
sNfL-72h vs. sNfL-120h	0,010	0,615

Tabelle 3: Vergleich der AUC verschiedener Abnahmezeitpunkte untereinander bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

Signifikantes Δ AUC für sNfL-BL vs. sNfL-24h und sNfL-24h vs. sNfL-72h. n = 84

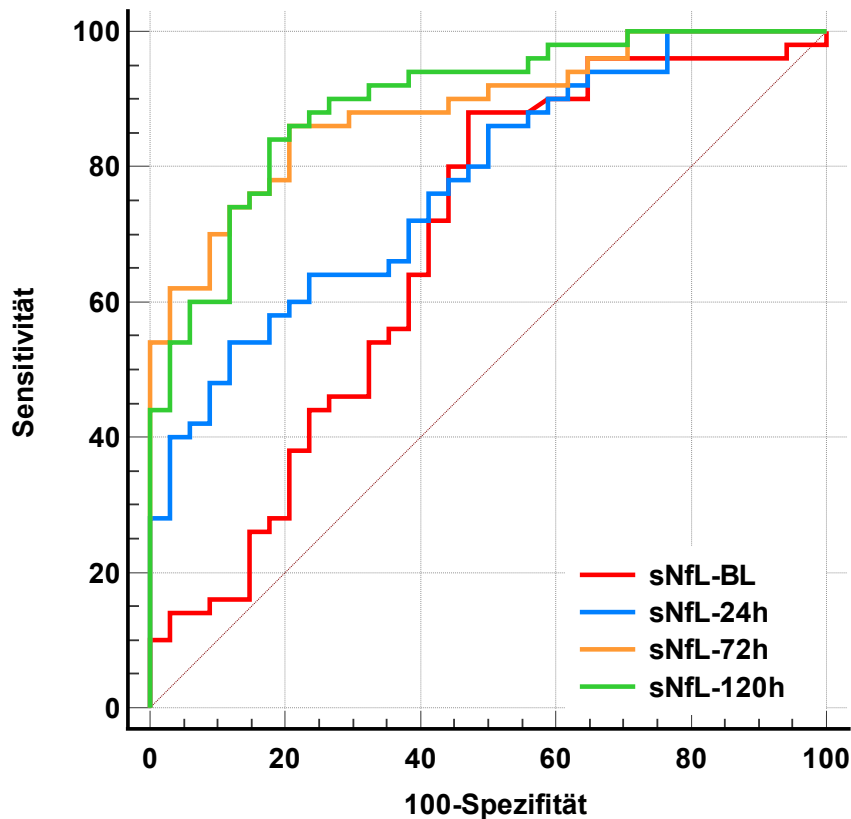


Abbildung 8: ROC-Kurven verschiedener Abnahmezeitpunkte bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

sNfL-Baseline (rote Kurve): $AUC = 0,680$ (95%-KI 0,557-0,803), $p < 0,01$; sNfL-24h (blaue Kurve): $AUC = 0,774$ (95%-KI 0,675-0,872), $p < 0,001$; sNfL-72h (orange Kurve): $AUC = 0,885$ (95%-KI 0,816-0,954), $p < 0,001$; sNfL-120h (grüne Kurve): $AUC = 0,895$ (95%-KI 0,828-0,961), $p < 0,001$; $n = 84$

Im Folgenden wurde besonderes Augenmerk auf die prädiktive Bedeutung der sNfL-Konzentration 24 Stunden nach der Patientenaufnahme (sNfL-24h) gelegt.

Die in Tabelle 4 charakterisierte Population besteht aus insgesamt 153 Patienten, bei denen 24 Stunden nach Thrombektomiebeginn eine Blutprobe akquiriert und ein 90-Tage-Follow-up durchgeführt werden konnte. Nach 90 Tagen zeigten 56 (36,6 %) dieser Patienten ein gutes ($mRS \leq 2$) und 97 (63,4 %) Patienten ein schlechtes ($mRS \geq 3$) funktionelles Outcome. Nach univariater Analyse zeigten Patienten mit schlechtem Outcome signifikant höhere sNfL-24h-Spiegel (89,0 pg/ml vs. 43,1 pg/ml; $p < 0,001$) und Infarkt volumina (25,2 cm³ vs. 3,7 cm³; $p < 0,001$), präsentierten bei Aufnahme ein schwereres neurologisches Defizit (NIHSS 16 vs. 11; $p < 0,001$), waren im Median älter (81 vs. 72; $p < 0,001$) und litten häufiger an arterieller Hypertonie (90,7 % vs. 57,1 %; $p < 0,001$), Diabetes mellitus (35,1 % vs. 16,1 %; $p = 0,012$) und Herzinsuffizienz (13,4 % vs. 3,6 %; $p = 0,049$). Die Zusammenhänge zwischen diesen Parametern werden später mittels multivariater logistischer Regression weiter untersucht (Tab. 4) (Abb. 9).

	mRS ≤ 2	mRS ≥ 3	p-Wert
N	56 (36,6 %)	97 (63,4 %)	
Geschlecht (weiblich)	26 (46,4 %)	59 (60,8 %)	0,084
Alter (Jahre)	72 (62 - 77)	81 (72 - 85)	< 0,001*
sNfL-24h (pg/ml)	43,1 (24,0 - 77,9)	89,0 (57,9 - 146,4)	< 0,001*
Leistenpunktion bis Blutentnahme (h)	25 (20 - 31)	24 (20 - 29)	0,736
BMI (kg/m²)	26 (24 - 30)	26 (23 - 29)	0,247
NIHSS bei Aufnahme	11 (7 - 15)	16 (13 - 19)	< 0,001*
Infarkt volumen nach 24h (cm³)	3,7 (0,0 - 9,6)	25,2 (5,6 - 82,6)	< 0,001*
Reperfusion (TICI 2b-3)	47 (83,9 %)	73 (77,7 %)	0,209
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	32 (57,1 %)	88 (90,7 %)	< 0,001*
Vorhofflimmern	20 (35,7 %)	49 (50,5 %)	0,076
Dyslipidämie	30 (53,6 %)	45 (46,4 %)	0,392
Nikotinabusus	14 (25,0 %)	15 (15,5 %)	0,147
Kor. Herzerkrankung	10 (17,9 %)	14 (14,4 %)	0,575
Diabetes mellitus	9 (16,1 %)	34 (35,1 %)	0,012*
Vorheriger Schlaganfall	6 (10,7 %)	21 (21,6 %)	0,087
Herzinsuffizienz	2 (3,6 %)	13 (13,4 %)	0,049*
TOAST-Klassifikation			
Makroangiopathie	17 (30,4 %)	17 (17,5 %)	0,066
Kardioembolie	25 (44,6 %)	54 (55,7 %)	0,189
Andere	3 (5,4 %)	5 (5,2 %)	0,957
Unklar	11 (19,6 %)	21 (21,6 %)	0,769

Tabelle 4: Charakterisierung von Patienten mit vorhandener sNfL-Messung nach 24 h (sNfL-24h) anhand des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

Die Daten stehen für die absolute Anzahl (%) oder den Median (IQR). Signifikante Unterschiede für sNfL-24h ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$), NIHSS bei Aufnahme ($p < 0,001$) und Infarkt volumen ($p < 0,001$) sowie für die art. Hypertonie ($p < 0,001$), Diabetes mellitus ($p = 0,012$) und Herzinsuffizienz ($p = 0,049$).

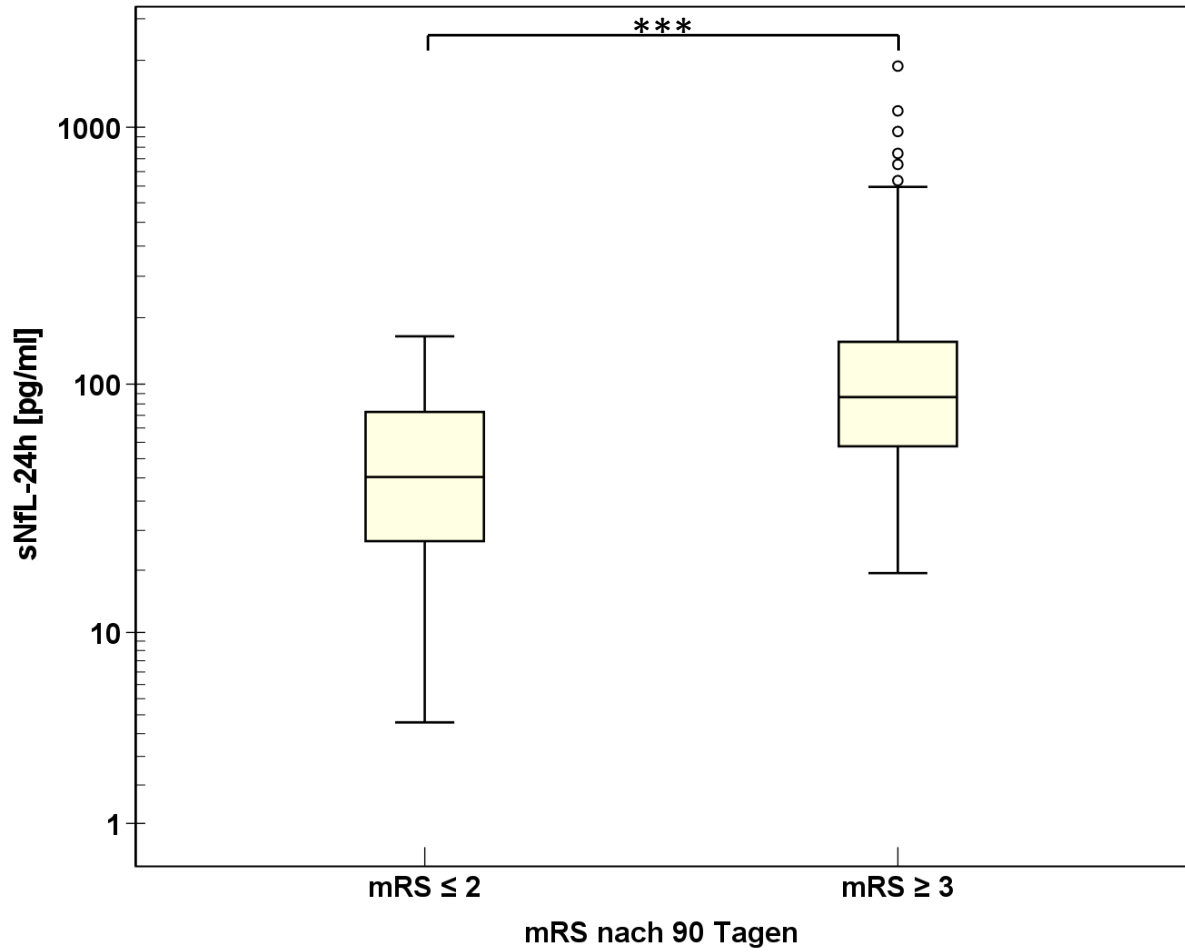


Abbildung 9: Vergleich der sNfL-24h-Konzentrationen zwischen gutem und schlechtem funktionellen Outcome nach 90 Tagen

*mRS ≤ 2 vs. mRS ≥ 3: 43,1 pg/ml (IQR 24,0-77,9) vs. 89,0 pg/ml (IQR 57,0-146,4), $p < 0,001$; $n = 153$; *** $\hat{=} p < 0,001$; Semi-logarithmische Skala*

Testcharakteristika

Zur Beurteilung des Stellenwertes von sNfL-24h in Bezug auf die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen, wurde zunächst eine Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse durchgeführt. Diese ergab für sNfL-24h eine AUC von 0,783 (95%-KI 0,705 - 0,846; $p < 0,001$), was einer mäßig bis guten Diskriminationsfähigkeit entspricht (102) (Abb. 10).

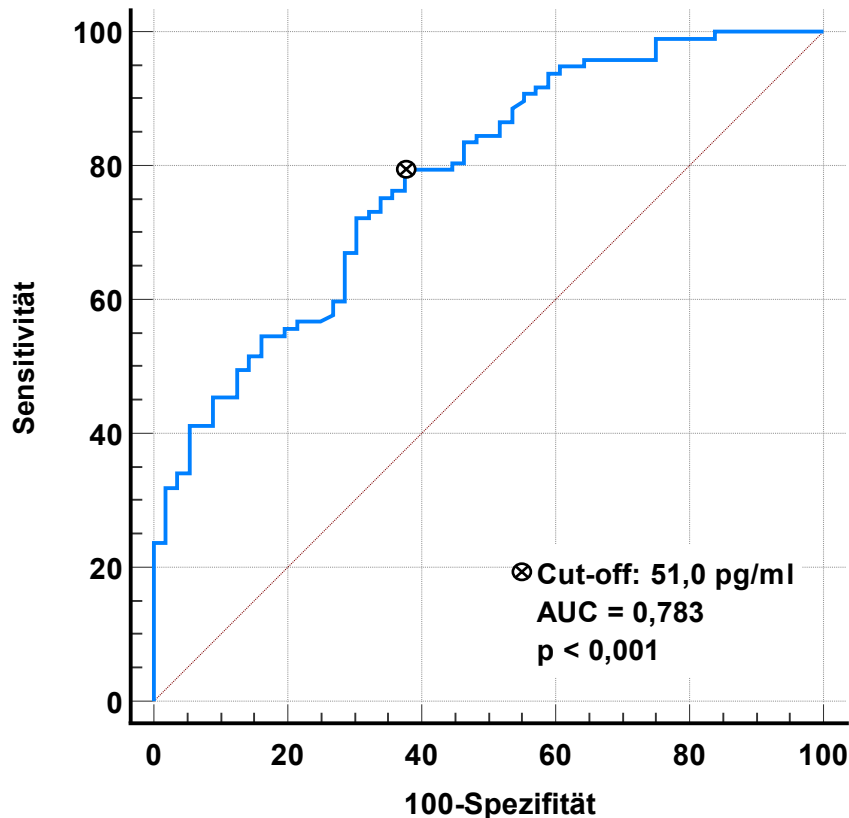


Abbildung 10: ROC-Kurve von sNfL-24h hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

AUC = 0,783 (95%-KI 0,705-0,846; $p < 0,001$ für $AUC \neq 0,5$), Youden-Index Cut-Off: 51,0 pg/ml mit Sensitivität 79,4 % und Spezifität 62,5 %; $n = 153$

Um den in Bezug auf Sensitivität und Spezifität optimalen sNfL-24h-Trennwert (Cut-off) für die Outcome-Vorhersage zu ermitteln, wurde die Berechnung des Youden-Index (YI) herangezogen. Dabei ergab sich ein sNfL-24h-Cut-off von 51,0 pg/ml, der bei Überschreiten mit einer Sensitivität von 79,4 % und einer Spezifität von 62,5 % ein schlechtes funktionelles Outcome nach 90 Tagen vorhersagt. Innerhalb der Testpopulation (Prävalenz = 63 % für $mRS \geq 3$) ergibt sich dadurch ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 78,6 % bzw. ein negativ prädiktiver Wert (NPW) von 63,6 %.

Im Anschluss wurden Testcharakteristika für weitere mögliche sNfL-24-Cut-offs berechnet. Die in Tabelle 5 näher beschriebenen sNfL-24h-Werte entsprechen der 10., 25., 75. und 90. Perzentile aller gemessener sNfL-24h-Werte. Konzentrationen unterhalb von 21,9 pg/ml (10. Perzentile) schließen das Auftreten eines schlechten funktionellen Outcomes nach 90 Tagen mit großer Wahrscheinlichkeit aus (Sensitivität = 99,0 %; -LR = 0,04; NPW = 93,3 %). Biomarker-Level über 117,6 pg/ml (75. Perzentile) sprechen hingegen mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome (Spezifität = 94,6 %; +LR = 6,74; PPW = 92,1). Ab einem Cut-off von 153,9 pg/ml (84. Perzentile) ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein schlechtes Outcome nach 90 Tagen festzustellen (Spezifität = 100 %, PPW = 100 %) (**Tab. 5**).

sNfL-24h [pg/ml]	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	+LR (KI)	-LR (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)
>21,9 (10.Pz)	99,0 (94,4 - 100)	25,0 (14,4 - 38,4)	1,32 (1,1 - 1,5)	0,04 (0,01 - 0,3)	69,6 (66,2 - 72,7)	93,3 (65,4 - 99,0)
>40,3 (25.Pz)	86,6 (78,2 - 92,7)	46,4 (33,0 - 60,3)	1,62 (1,3 - 2,1)	0,29 (0,2 - 0,5)	73,7 (68,4 - 78,3)	66,7 (52,9 - 78,1)
>51,0* (YI)	79,4 (70,0 - 86,9)	62,5 (48,5 - 75,1)	2,12 (1,5 - 3,0)	0,33 (0,2 - 0,5)	78,6 (72,0 - 83,9)	63,6 (53,0 - 73,1)
>117,6 (75.Pz)	36,1 (26,6 - 46,5)	94,6 (85,1 - 98,9)	6,74 (2,2 - 20,9)	0,68 (0,6 - 0,8)	92,1 (79,0 - 97,3)	46,1 (42,1 - 50,1)
>217,9 (90.Pz)	15,5 (8,9 - 24,2)	100,0 (93,6 - 100,0)	(n.a)	0,85 (0,8 - 0,9)	100,0 (n.a.)	40,6 (38,5 - 42,6)

Tabelle 5: Testcharakteristika verschiedener sNfL-24h-Cut-offs für die Prädiktion des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

+LR = positive Likelihood-Ratio, -LR = negative Likelihood-Ratio, PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert, KI = 95%-Konfidenzintervall, YI = Cut-off nach Youden-Index, Pz. = Perzentile aller gemessener sNfL-24h-Wert; n = 153

Die in Tabelle 5 beschriebenen Zusammenhänge zwischen den sNfL-24h-Grenzwerten und deren Sensitivität bzw. Spezifität hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes werden in der untenstehenden Abbildung nochmals visualisiert (**Abb. 11**).

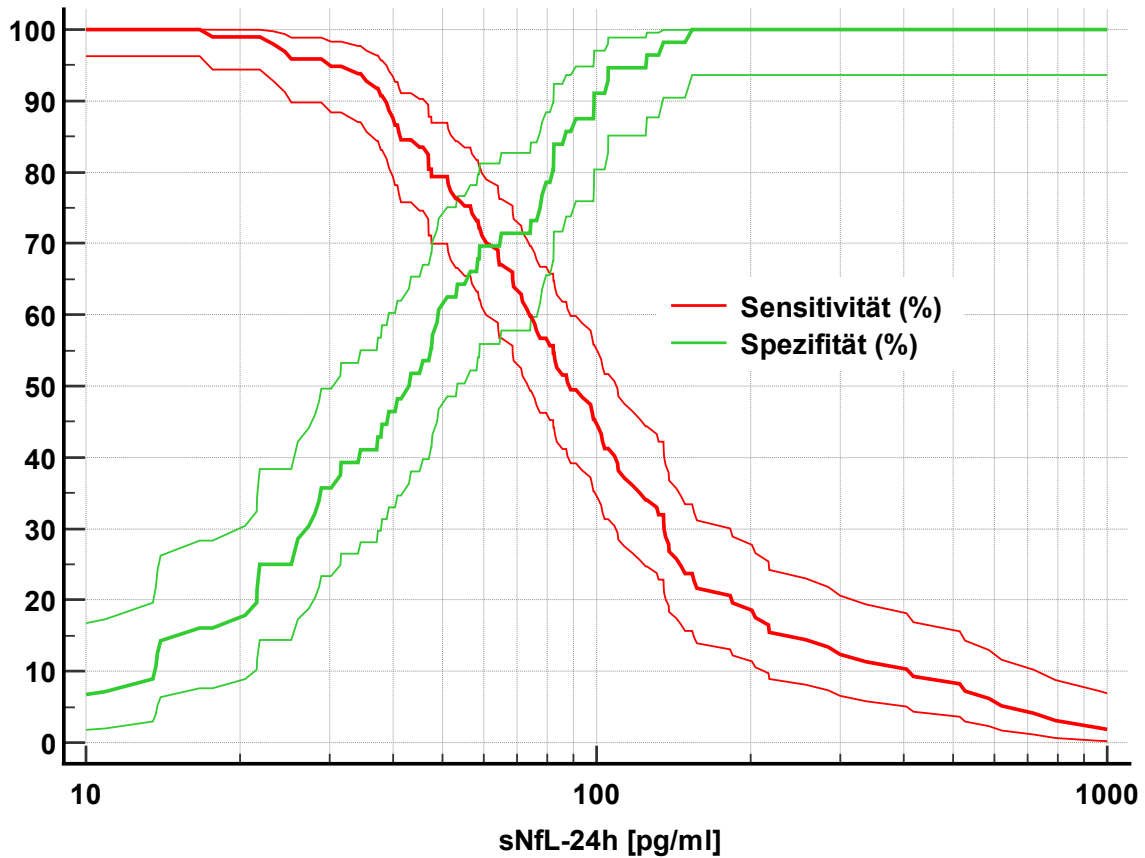


Abbildung 11: Verlauf der Sensitivität und Spezifität von sNfL-24h in Bezug auf die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

Dünne Graphen entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall; Semi-logarithmische Skala

Regressionsanalyse

Die in Tabelle 4 dargestellten, auf univariater Ebene signifikanten Unterschiede zwischen den Outcome-Kohorten wurden im Anschluss in die Berechnung eines multivariaten binär-logistischen Regressionsmodells zur Prädiktion des funktionellen Outcomes miteinbezogen. Hierbei wurden als unabhängige Variablen neben sNfL-24h die Parameter Alter, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) bei Aufnahme, CT-Infarktvolumen nach 24 Stunden, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz berücksichtigt.

Die binär-logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sowohl das berechnete Modell als Ganzes (Chi-Quadrat (7) = 85,127; $p < 0,001$) als auch die Regressionskoeffizienten der Variablen sNfL-24h ($p = 0,004$), Infarktvolumen nach 24 Stunden ($p = 0,005$), NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,021$) und Alter ($p = 0,014$) signifikant sind. sNfL-24h wurde demzufolge als unabhängiger Prädiktor des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen identifiziert. Keine Signifikanz ergab sich in diesem Modell für die Variablen Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie. Dem Modell nach nimmt pro 10 pg/ml an sNfL-24h die relative Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome um 20 % zu. Das zur Einschätzung der Modellgüte verwendete Nagelkerke Pseudo-R-Quadrat betrug 0,609 und besagt damit eine sehr gute Anpassung des Modells (103) (Tab. 6).

	Exp(β) (OR)	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
sNfL-24h	1,020	1,006 - 1,033	0,004*
NIHSS (Aufnahme)	1,104	1,015 - 1,201	0,021*
Infarktvolumen (24h)	1,030	1,009 - 1,052	0,005*
Alter	1,060	1,012 - 1,110	0,014*
Art. Hypertonie	3,203	0,934 - 10,984	0,064
Diabetes mellitus	1,915	0,630 - 5,825	0,208
Herzinsuffizienz	2,532	0,366 - 17,530	0,476
Konstante	0,000	(n.a)	<0,001*

Tabelle 6: Binär-logistische Regressionsanalyse bezüglich der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen

Als signifikante Variablen zeigten sich sNfL-24h ($p = 0,004$), NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,021$), Infarktvolumen nach 24 Stunden ($p = 0,005$) und Alter ($p = 0,014$). $n = 153$

Um den zusätzlichen prädiktiven Nutzen von sNfL-24h in der Outcome-Vorhersage zu untersuchen, wurde ein kombiniertes Prädiktionsmodell (sNfL-24h, NIHSS, Alter, Infarktvolumen) mit einem konventionellen Modell verglichen, welches mit Ausnahme von sNfL-24h die gleichen Variablen beinhaltet (NIHSS, Alter, Infarktvolumen). Hierzu wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und die AUCs mit Hilfe der Methode nach DeLong et al. auf einen signifikanten Unterschied (ΔAUC) hin untersucht (101). Die Analyse ergab für das sNfL-24h beinhaltende Modell eine AUC von 0,894, was einer sehr guten Diskriminationsfähigkeit entspricht (102). Im Vergleich dazu erbrachte das konventionelle Modell nur eine AUC von 0,846. Die Hinzunahme von sNfL-24h in das kombinierte Modell führte folglich zu einer signifikanten Verbesserung des Prädiktionwertes in Bezug auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen ($\Delta AUC = 0,048$; $p = 0,028$). Daraus lässt sich schließen, dass die Betrachtung von sNfL-24h zusätzlich zum NIHSS und dem Infarktvolumen einen additiven prädiktiven Nutzen hinsichtlich des funktionellen Outcomes erbringt (**Abb. 12**).

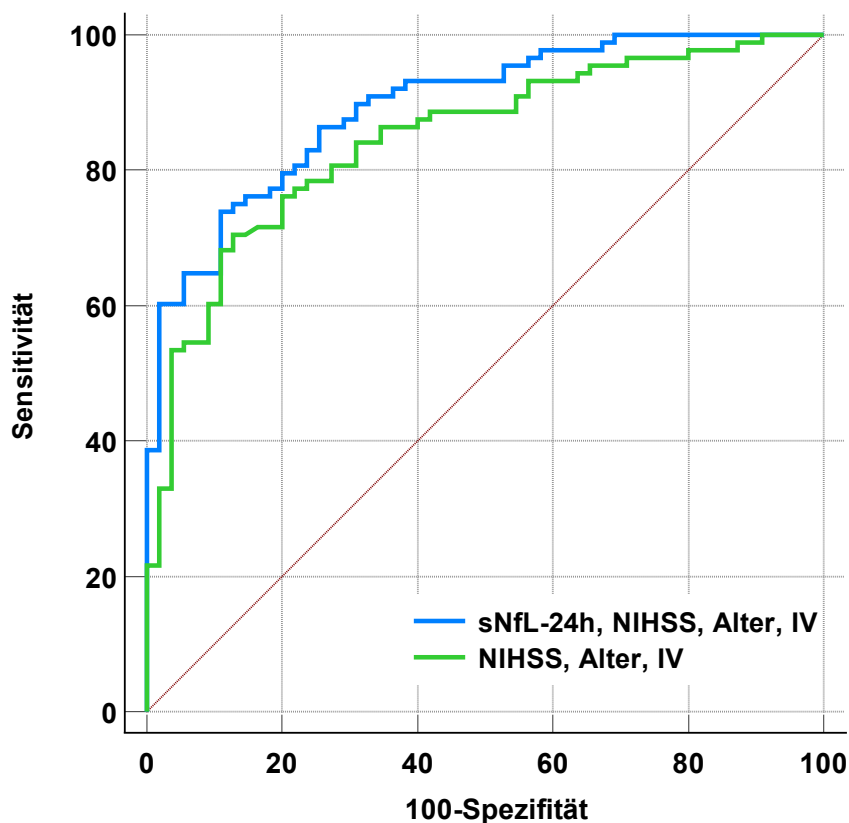


Abbildung 12: Vergleich der ROC-Kurven des kombinierten sNfL-24h-Modells und des konventionellen Modells hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes

*Kombiniertes sNfL-24h-Modell (blaue Kurve): AUC = 0,894 (95%-KI 0,844 - 0,944), $p < 0,001$;
Konventionelles Modell (grüne Kurve): AUC = 0,846 (95%-KI 0,782 - 0,910), $p < 0,001$;
Daraus folgt $\Delta AUC = 0,048$ (95%-KI 0,005-0,092), $p = 0,028$; $n = 153$; IV = Infarktvolumen
nach 24 Stunden, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale bei Aufnahme*

4.3 Vorhersage der Letalität durch sNfL

Als sekundärer Endpunkt wurde die Vorhersage der Letalität isoliert untersucht. Auch hier wurde zum Vergleich der verschiedenen Abnahmezeitpunkte zunächst die Kohorte verwendet, in der an allen vier Zeitpunkten eine Serumprobe gewonnen werden konnte ($n = 84$). Hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen zeigen die sNfL-Spiegel einen ähnlichen Verlauf wie bei der Analyse des funktionellen Outcomes. So ließ sich über alle Messzeitpunkte hinweg ein signifikanter sNfL-Unterschied zwischen verstorbenen Patienten ($n = 22$ [26 %]; Med. Alter 83; Weiblich 59 %) und nicht verstorbenen Patienten feststellen ($p < 0,01$ für sNfL-Baseline, $p < 0,001$ für sNfL-24h, -72h und -120h). Analog zur Vorhersage des funktionellen Outcomes, zeigte sich auch in Hinblick auf die Letalität an späteren Messzeitpunkten ein größerer Unterschied der sNfL-Spiegel zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Δ sNfL-BL: 12,5 pg/ml; Δ sNfL-24h: 34,3 pg/ml; Δ sNfL-72h: 170,1 pg/ml; Δ sNfL-120h: 376,6 pg/ml) (**Abb. 13**).

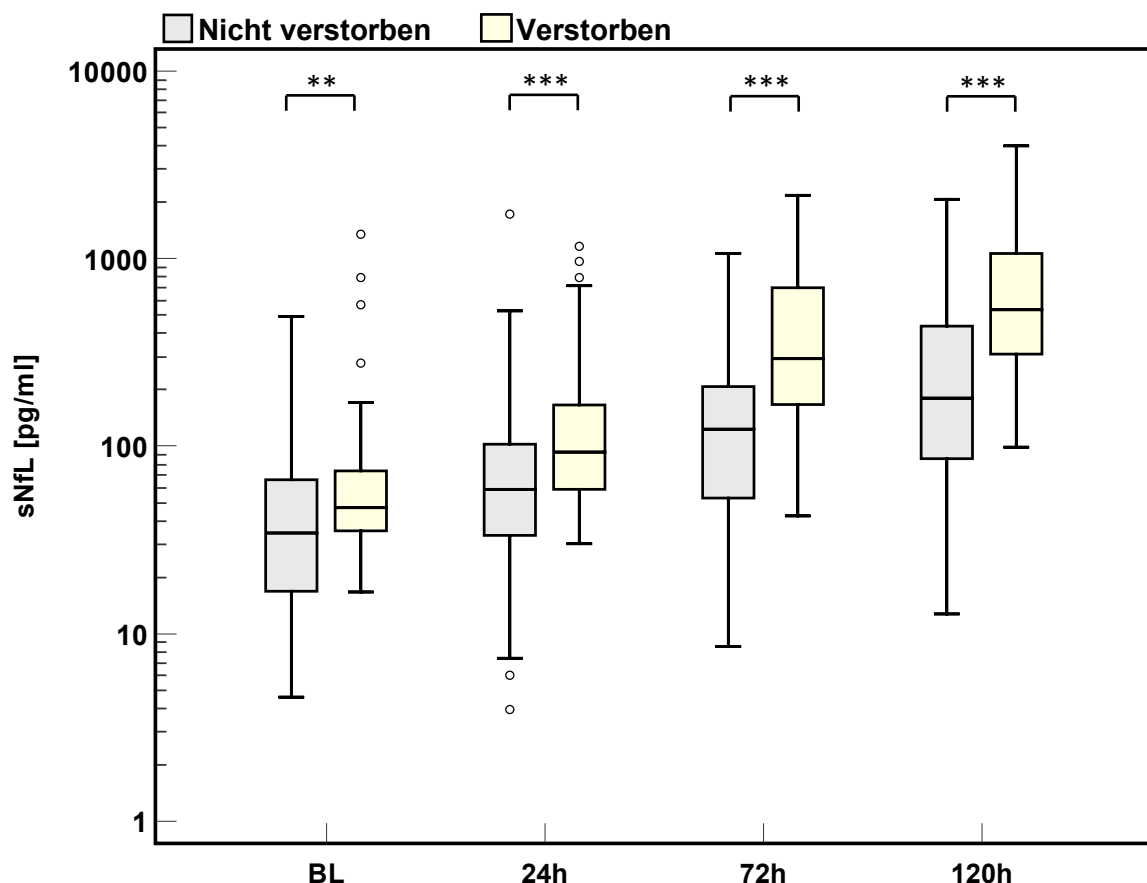


Abbildung 13: Vergleich von sNfL verschiedener Zeitpunkte bzgl. der Letalität binnen 90 Tagen

sNfL-BL: 34,5 pg/ml (IQR 16,9 - 66,3) vs. 47,0 pg/ml (IQR 35,2 - 74,4), Δ : 12,5 pg/ml, $p < 0,01$;
sNfL-24h: 58,9 pg/ml (IQR 34,1 - 102,1) vs. 93,2 pg/ml (IQR 58,9 - 166,9), Δ : 34,3 pg/ml, $p < 0,001$;
sNfL-72h: 123,3 pg/ml (IQR 52,9 - 208,0) vs. 293,4 pg/ml (IQR 166,8 - 709,2), Δ : 170,1 pg/ml, $p < 0,001$;
sNfL-120h: 180,5 pg/ml (IQR 85,8 - 436,8) vs. 534,1 pg/ml (IQR 314,7 - 1035,9), Δ : 376,6 pg/ml, $p < 0,001$; (***) $\triangleq p < 0,001$; ** $\triangleq p < 0,01$); $n = 84$; Semi-log. Skala

Wie bereits im vorherigen Kapitel wurde auch in Bezug auf das Versterben binnen 90 Tagen die sNfL-Konzentration 24 Stunden nach Beginn der Thrombektomie (sNfL-24h) hinsichtlich des prädiktiven Nutzens näher untersucht (n = 153) (**Tab. 7**).

	Nicht verstorben	Verstorben	p-Wert
N	105 (69 %)	48 (31 %)	
Geschlecht (weiblich)	56 (53,3 %)	29 (60,4 %)	0,413
Alter (Jahre)	74 (62 - 80)	83 (77 - 86)	<0,001*
sNfL-24h (pg/ml)	58,9 (34,1 - 102,1)	93,2 (58,9 - 166,9)	<0,001*
Leistenpunktion bis Blutentnahme (h)	25 (20 - 30)	24 (20 - 27)	0,777
BMI (kg/m²)	26 (24 - 29)	25 (23 - 30)	0,917
NIHSS bei Aufnahme	14 (9 - 17)	16 (13 - 19)	0,014*
Infarktvolumen nach 24 h (cm³)	6,9 (0,0 - 25,5)	28,1 (5,4 - 93,4)	<0,001*
Reperfusion (TICI 2b-3)	85 (81 %)	35 (73 %)	0,262
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	74 (70,5 %)	46 (95,8 %)	<0,001*
Vorhofflimmern	42 (40,0 %)	27 (56,3 %)	0,061
Dyslipidämie	55 (52,4 %)	20 (41,7 %)	0,219
Nikotinabusus	23 (21,9 %)	6 (12,5 %)	0,168
Kor. Herzerkrankung	16 (15,2 %)	8 (16,7 %)	0,822
Diabetes mellitus	27 (25,7 %)	16 (33,3 %)	0,331
Vorheriger Schlaganfall	13 (12,4 %)	14 (29,2 %)	0,011*
Herzinsuffizienz	7 (6,7 %)	8 (16,7 %)	0,054
TOAST-Klassifikation			
Makroangiopathie	28 (26,7 %)	6 (12,5 %)	0,051
Kardioembolie	49 (46,7 %)	30 (62,5 %)	0,069
Andere	6 (5,7 %)	2 (4,2 %)	0,690
Unklar	22 (21,0 %)	10 (20,8 %)	0,987

Tabelle 7: Charakterisierung von Patienten mit vorhandener sNfL-Messung nach 24h (sNfL-24h) anhand des Versterbens innerhalb von 90 Tagen

Die angegebenen Daten stehen für die Anzahl (%) oder den Median (IQR). Signifikante Unterschiede für sNfL-24h ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$), Infarktvolumen nach 24h ($p < 0,001$) und NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,014$) sowie für die Risikofaktoren arterielle Hypertonie ($p < 0,001$) und vorheriger Schlaganfall ($p = 0,011$).

Die aus 153 Patienten bestehende Kohorte gliedert sich in 105 (69 %) überlebende und 48 (31 %) verstorbene Patienten. Nach univariater Analyse zeigten verstorbene Patienten signifikant höhere sNfL-24h-Konzentrationen (93,2 pg/ml vs. 58,9 pg/ml; $p < 0,001$), Infarkt-volumina nach 24 Stunden (28,1 cm³ vs. 6,9 cm³; $p < 0,001$) und präsentierten bei Aufnahme ein schwereres neurologisches Defizit (NIHSS: 16 vs. 14; $p < 0,001$). Im Median waren verstorbene Patienten signifikant älter (83 vs. 74; $p < 0,001$) und litten häufiger an arterieller Hypertonie (95,8 % vs. 70,5 %; $p < 0,001$). Des Weiteren war das Vorliegen eines vorherigen Schlaganfalls ein signifikanter Risikofaktor für das Versterben (29,2 % vs. 12,4 %; $p = 0,011$) (Tab. 7) (Abb. 14).

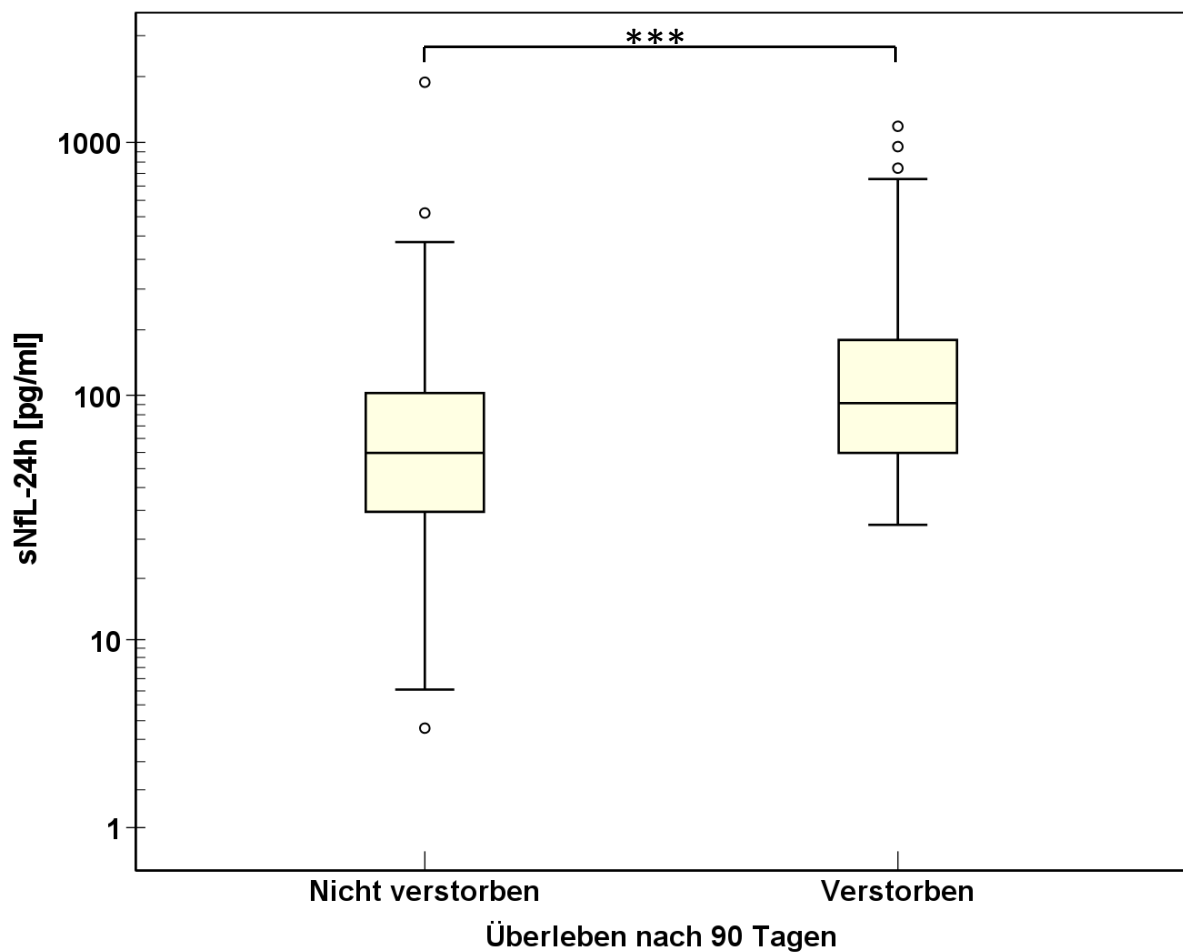


Abbildung 14: Vergleich der sNfL-24h-Spiegel hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen

*Nicht verstorben vs. Verstorben: 58,9 pg/ml (IQR 34,1 - 102,1) vs. 93,2 pg/ml (IQR 58,9 - 166,9), $p < 0,001$; $n = 153$; *** $\triangleq p < 0,001$; Semi-logarithmische Skala*

Testcharakteristika

Um den prädiktiven Nutzen von sNfL-24h in Bezug auf das Versterben innerhalb von 90 Tagen zu bewerten, wurde im Anschluss eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse durchgeführt. Hierbei ergab sich für sNfL-24h eine AUC von 0,681 (95%-KI 0,601 - 0,754, $p < 0,001$) (Abb. 15).

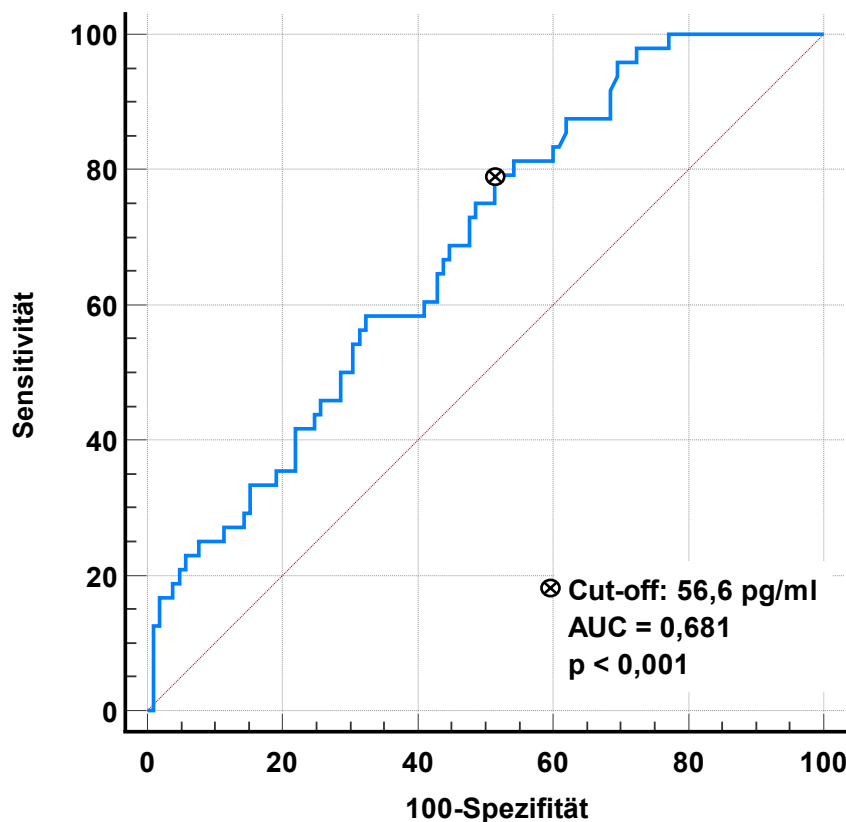


Abbildung 15: ROC-Kurve von sNfL-24h hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen

AUC = 0,681 (95%-KI 0,601 - 0,754, $p < 0,001$ für $AUC \neq 0,5$), Youden-Index-Cut-Off: 56,6 pg/ml (Sensitivität 79,2 %, Spezifität 48,6 %); $n = 153$

Mit Hilfe des Youden-Index wurde anschließend der bezüglich der Kombination aus Sensitivität und Spezifität optimale sNfL-24h-Cut-off zur Letalitätsvorhersage berechnet. Der errechnete sNfL-24h-Cut-off lag bei 56,6 pg/ml und wies eine Sensitivität von 79,2 % sowie eine Spezifität von 48,6 % auf. Innerhalb der Testpopulation (Letalität = 31,4 %) ergibt sich für diesen Cut-off dadurch ein positiv prädiktiver Wert (PPW) von 41,3 % bzw. negativ prädiktiver Wert (NPW) von 83,6 % (Abb. 15) (Tab. 8).

Die Testcharakteristika weiterer möglicher sNfL-Cut-offs, die der 10., 25., 75. und 90. Perzentile aller gemessener sNfL-24h Werte entsprechen, werden in Tabelle 8 dargestellt. Unterhalb eines sNfL-24h-Cut-offs von 21,9 pg/ml (10. Perzentile) ließen sich nach 90 Tagen keine Todesfälle feststellen (Sensitivität = 100 %, NPW = 100 %). Erhöht man den Cut-off auf 40,3 pg/ml (25. Perzentile), so lässt sich noch mit moderater Wahrscheinlichkeit ein letaler Verlauf binnen 90 Tagen ausschließen (Sensitivität: 87,5 %; -LR = 0,39; NPW = 85 %). sNfL-Werte oberhalb von 217,9 pg/ml (90. Perzentile) sprechen zwar, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome, die Letalität lässt sich jedoch auch bei hohen Trennwerten nicht mit ausreichend sicherer Wahrscheinlichkeit vorhersagen (**Tab. 8**).

sNfL-24h [pg/ml]	Sensitivität (KI)	Spezifität (KI)	+LR (KI)	-LR (KI)	PPW (KI)	NPW (KI)
>21,9 (10.Pz)	100,0 (92,6 - 100,0)	14,3 (8,2 - 22,5)	1,17 (1,1 - 1,3)	0,00 (n.a)	34,8 (33,0 - 36,6)	100,0 (n.a)
>40,3 (25.Pz)	87,5 (74,8 - 95,3)	32,4 (23,6 - 42,2)	1,29 (1,1 - 1,5)	0,39 (0,2 - 0,9)	37,2 (33,3 - 41,2)	85,0 (71,8 - 92,6)
>56,6 (YI)	79,2 (65,0 - 89,5)	48,6 (38,7 - 58,5)	1,54 (1,2 - 1,9)	0,43 (0,2 - 0,8)	41,3 (35,7 - 47,1)	83,6 (74,0 - 90,2)
>117,6 (75.Pz)	35,4 (22,2 - 50,5)	80,0 (72,1 - 88,0)	1,77 (1,0 - 3,0)	0,81 (0,6 - 1,0)	44,7 (32,0 - 58,2)	73,0 (68,3 - 77,3)
>217,9 (90.Pz)	20,8 (10,5 - 35,0)	95,2 (89,2 - 98,4)	4,37 (1,6 - 12,1)	0,83 (0,7 - 1,0)	66,7 (42,0 - 84,7)	72,5 (69,3 - 75,4)

Tabelle 8: Testcharakteristika verschiedener sNfL-24h-Cut-offs für die Prädiktion des Versterbens innerhalb von 90 Tagen

+LR = positive Likelihood-Ratio, -LR = negative Likelihood-Ratio, PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert, KI = 95%-Konfidenzintervall, YI = Cut-off nach Youden-Index, Pz. = Perzentile aller gemessener sNfL-24h-Werte; n = 153

Die in Tabelle 8 beschriebenen Zusammenhänge zwischen den sNfL-24h-Trennwerten und deren Sensitivität bzw. Spezifität in Bezug auf die Letalitätsvorhersage werden in der untenstehenden Abbildung nochmals visualisiert (**Abb. 16**).

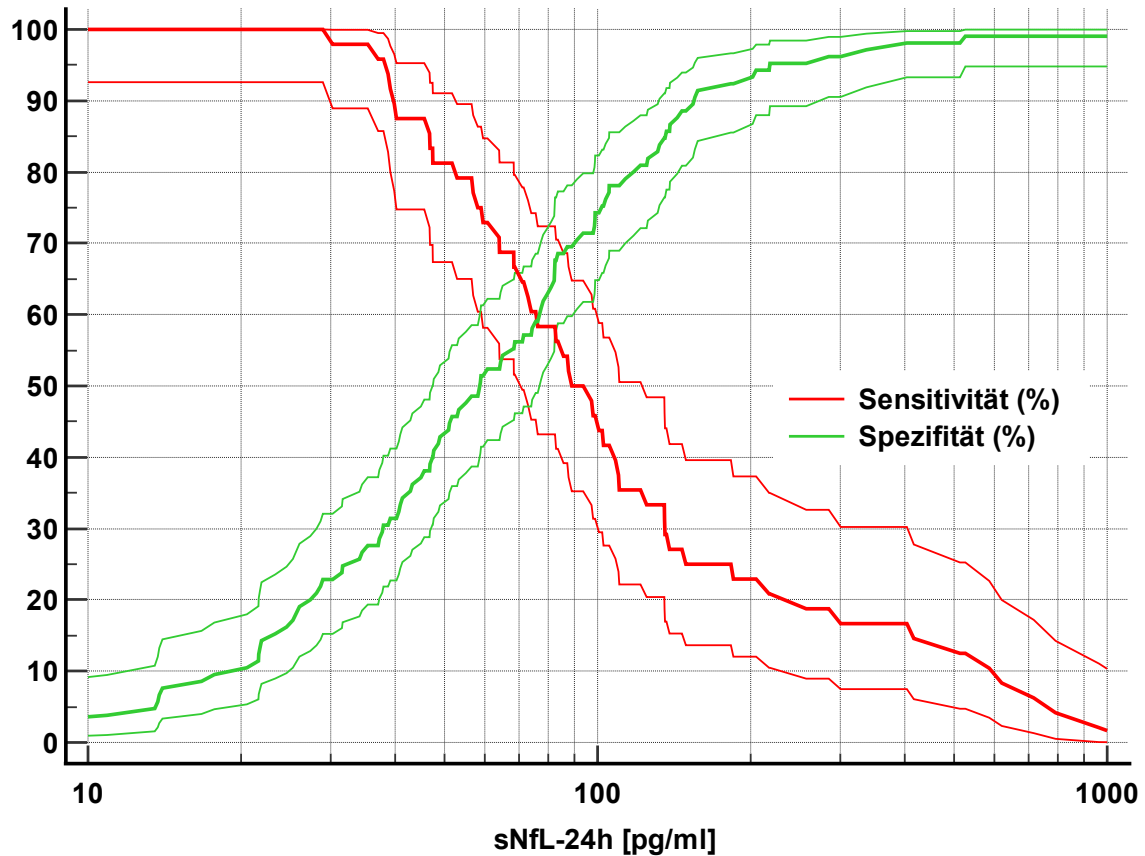


Abbildung 16: Verlauf der Sensitivität und Spezifität von sNfL-24h in Bezug auf die Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen

Dünne Graphen entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall; Semi-logarithmische Skala

Überlebenszeitanalyse

Der mittels Youden-Index berechnete Cut-off von 56,6 pg/ml (YI-Cut-off) wurde abschließend verwendet, um eine Kaplan-Meier-Analyse durchzuführen. Hierbei präsentierten 60 Patienten sNfL-24h-Konzentrationen unterhalb und 93 Probanden Werte oberhalb des Cut-offs. In der Kohorte mit sNfL-24h-Werten $< 56,6$ pg/ml verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (Mittlerer Beobachtungszeitraum 73 Tage \pm 42 Tage) bis Versterben oder Zensur) 16,7 % der Probanden, wohingegen in der Kohorte mit Konzentration über dem Cut-off 40,9 % verstarben. Entsprechend zeigte der Log-Rank-Test eine signifikante Übersterblichkeit für sNfL-24h-Werte oberhalb des Cut-offs (Hazard Ratio 2,53 für Versterben bei sNfL-24h $\geq 56,6$ pg/ml; 95%-KI 1,42 - 4,50; $p = 0,002$) (Abb. 17).

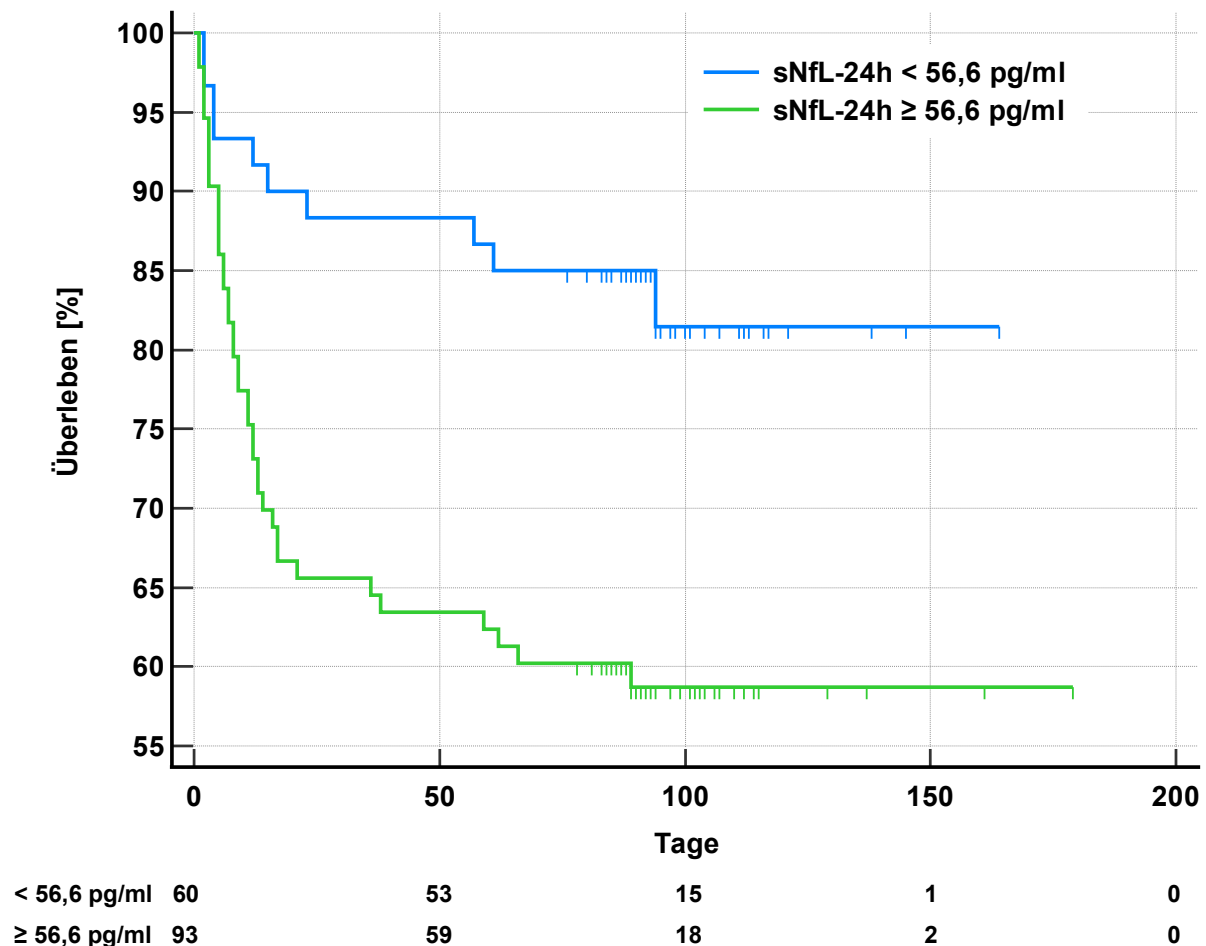


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse mit Gruppierung anhand des YI-Cut-offs

sNfL-24h $< 56,6$ pg/ml vs. sNfL-24h $\geq 56,6$ pg/ml: Letalität 16,7 % vs. 40,9 %, Hazard Ratio 2,53 für sNfL-24h $\geq 56,6$ pg/ml (95%-KI 1,42 - 4,50, $p = 0,002$); Mittlerer Beobachtungszeitraum 73 Tage (\pm 42 Tage) bis Versterben oder Zensur; $n = 153$

Cox-Regressionsanalyse

Abschließend wurden die in Tabelle 7 dargestellten, auf univariater Ebene signifikant unterschiedlichen Faktoren hinsichtlich des Versterbens binnen 90 Tagen in eine Cox-Regressionsanalyse einbezogen. Hierbei flossen die Parameter Alter, sNfL-24h \geq 56,6 pg/ml, Infarktvolumen nach 24 Stunden, NIHSS bei Aufnahme, arterielle Hypertonie und vorheriger Schlaganfall in die Regression ein.

Bei der Cox-Regression konnten lediglich höheres Alter ($p < 0,001$) und das Infarktvolumen ($p = 0,016$) als signifikante Prädiktoren hinsichtlich des Versterbens nach 90 Tagen identifiziert werden. Die Parameter sNfL-24h \geq 56,6 pg/ml ($p = 0,495$), NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,336$), arterielle Hypertonie ($p = 0,059$) und vorheriger Schlaganfall ($p = 0,268$) zeigten hingegen auf multivariater Ebene keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität. Das Modell war insgesamt signifikant. (Chi-Quadrat (6) = 47,224; $p < 0,001$) (**Tab. 9**).

Auf eine weiterführende Subgruppenanalyse in Hinblick auf das Alter wurde aus statistischen Gründen verzichtet.

	Exp(β) (OR)	95%-Konfidenz- intervall	p-Wert
Alter	1,073	1,032 - 1,115	<0,001*
Infarktvolumen (24h)	1,005	1,001 - 1,009	0,016*
sNfL-24h \geq 56,6 pg/ml	1,368	0,556 - 3,364	0,495
NIHSS (Aufnahme)	1,035	0,965 - 1,112	0,336
Art. Hypertonie	7,089	0,927 - 54,217	0,059
Vorheriger Schlaganfall	1,491	0,735 - 3,022	0,268

Tabelle 9: Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung von sNfL-24h bezüglich der Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen

Signifikante Prädiktoren sind Alter ($p < 0,001$) und Infarktvolumen (24h) ($p = 0,016$). $n = 153$

Da sNfL-24h nach multivariater Cox-Regression nicht als signifikanter Prädiktor identifiziert werden konnte, erfolgte ergänzend die Analyse eines späteren sNfL-Abnahmezeitpunktes in Form von sNfL-72h.

Mit Hilfe des Youden-Index wurde auch hier zunächst der optimale Cut-off-Wert zur Vorhersage der Letalität innerhalb von 90 Tagen berechnet.

Dieser betrug für sNfL-72h 141,0 pg/ml. Hierbei lag die Sensitivität bei 90,0 % (95%-KI: 76,3 - 97,2) und die Spezifität bei 55,9 % (95%-KI: 45,7 - 65,7).

Anschließend wurde der berechnete sNfL-72h-Cut-off, analog zur obigen Analyse, in eine erneute Cox-Regression miteinbezogen. Hierbei konnte neben dem Alter ($p < 0,001$) und dem Infarktvolumen ($p = 0,005$) nun auch $sNfL-72h \geq 141,0$ pg/ml als signifikanter Prädiktor der Letalität binnen 90 Tagen identifiziert werden ($p = 0,009$). Die Parameter NIHSS bei Aufnahme ($p = 0,333$), arterielle Hypertonie ($p = 0,085$) und vorheriger Schlaganfall ($p = 0,429$) zeigten hingegen erneut auf multivariater Ebene keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität. Das Modell war insgesamt signifikant (Chi-Quadrat (6) = 59,458; $p < 0,001$) (**Tab. 10**).

	Exp(β) (OR)	95%-Konfidenz- intervall	p-Wert
Alter	1,070	1,034 - 1,106	<0,001*
Infarktvolumen (24h)	1,005	1,002 - 1,009	0,005*
sNfL-72h $\geq 141,0$ pg/ml	4,079	1,417 - 11,742	0,009*
NIHSS (Aufnahme)	1,031	0,969 - 1,098	0,333
Art. Hypertonie	3,572	0,838 - 15,215	0,085
Vorheriger Schlaganfall	1,298	0,681 - 2,473	0,429

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse unter Verwendung von sNfL-72h bezüglich der Vorhersage des Versterbens innerhalb von 90 Tagen

Signifikante Variablen waren Alter ($p < 0,001$), Infarktvolumen nach 24 h ($p = 0,005$) und sNfL-72h $\geq 141,0$ pg/ml ($p = 0,009$). $n = 142$

Um den zusätzlichen prädiktiven Nutzen von sNfL-72h zu untersuchen, wurde zuletzt ein kombiniertes Prädiktionsmodell (sNfL-72h $\geq 141,0$ pg/ml, Alter, Infarktvolumen nach 24 h) mit einem konventionellen Modell (Alter, Infarktvolumen nach 24 h) verglichen. Hierzu wurde eine ROC-Analyse durchgeführt und die AUCs mit Hilfe der Methode nach DeLong et al. auf einen signifikanten Unterschied (ΔAUC) hin untersucht.

Unter Einschluss des sNfL-72h-Cut-offs von 141,0 pg/ml als kategoriale Variable in das Vorhersagemodell ergab sich eine AUC von 0,824. Im Vergleich hierzu erbrachte das konventionelle Modell ohne sNfL-72h eine AUC von 0,749. Der Einschluss von sNfL-72h in das Vorhersagemodell führte folglich zu einer signifikanten Verbesserung des Prädiktionswertes in Bezug auf die Vorhersage der Sterblichkeit innerhalb von 90 Tagen ($\Delta AUC = 0,075$; $p = 0,014$) (**Abb. 18**).

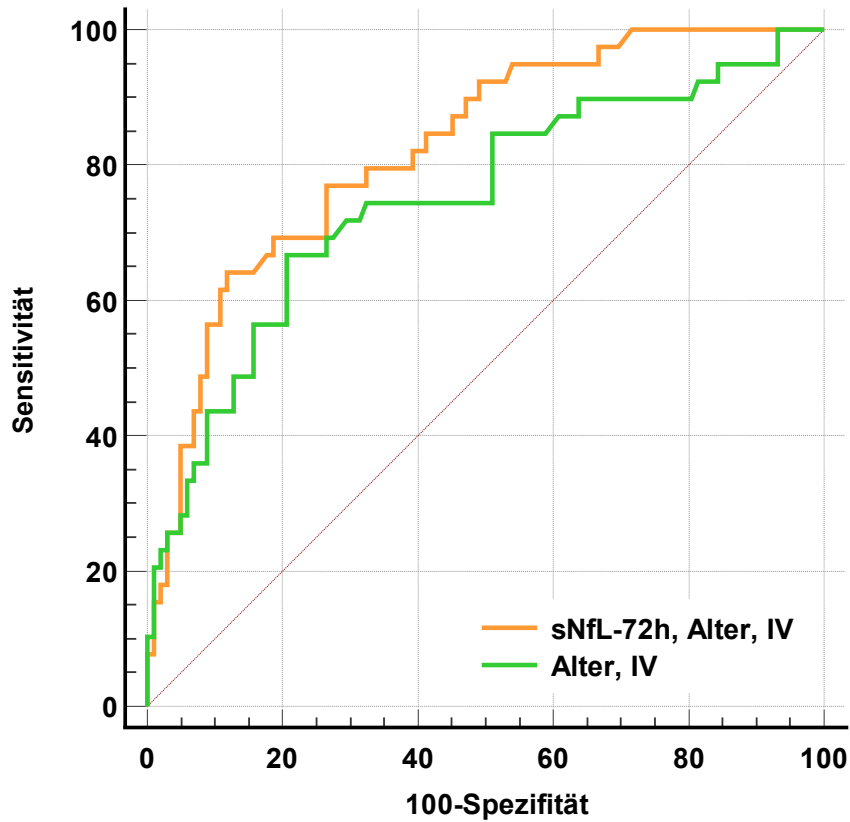


Abbildung 18: Vergleich der ROC-Kurven des kombinierten sNfL-72h-Modells und des konventionellen Modells hinsichtlich der Letalitätsvorhersage

Kombiniertes sNfL-72h-Modell (orange Kurve): $AUC = 0,824$ (95%-KI 0,749 - 0,898), $p < 0,001$
Konventionelles Modell (grüne Kurve): $AUC = 0,749$ (95%-KI 0,652 - 0,846), $p < 0,001$
Daraus folgt $\Delta AUC = 0,075$ (95%-KI 0,015 - 0,135), $p = 0,014$; $n = 142$; IV = Infarktvolume nach 24 h

4.4 Vorhersage des kognitiven Outcomes durch sNfL

Um zu untersuchen, ob mittels sNfL-24h ebenfalls prädiktive Aussagen hinsichtlich des kognitiven Outcomes getroffen werden können, wurde nach 90 Tagen eine für Telefongespräche validierte Variante des Montreal Cognitive Assessments (T-MoCA) durchgeführt. Im 90d-Follow-up zeigte sich eine beträchtliche Drop-Out-Rate. Von den, in den vorherigen Kapiteln evaluierten, 153 Patienten mit vorhandener sNfL-24h-Probe verstarben 48 Patienten binnen 90 Tagen. 41 Patienten waren aufgrund des neurologischen Defizits nicht kommunikationsfähig (n.k.) und 18 Patienten lehnten die Durchführung des T-MoCA ab. Entsprechend konnte von 46 Patienten ein vollständiger T-MoCA erhoben werden (**Tab. 11**).

	Patienten
Evaluation nach 90 Tagen	153 (100 %)
Verstorben	48 (31 %)
Nicht kommunikationsfähig	41 (27 %)
T-MoCA abgelehnt	18 (12 %)
T-MoCA durchgeführt	46 (30 %)

Tabelle 11: Drop-out im Rahmen des T-MoCA nach 90 Tagen

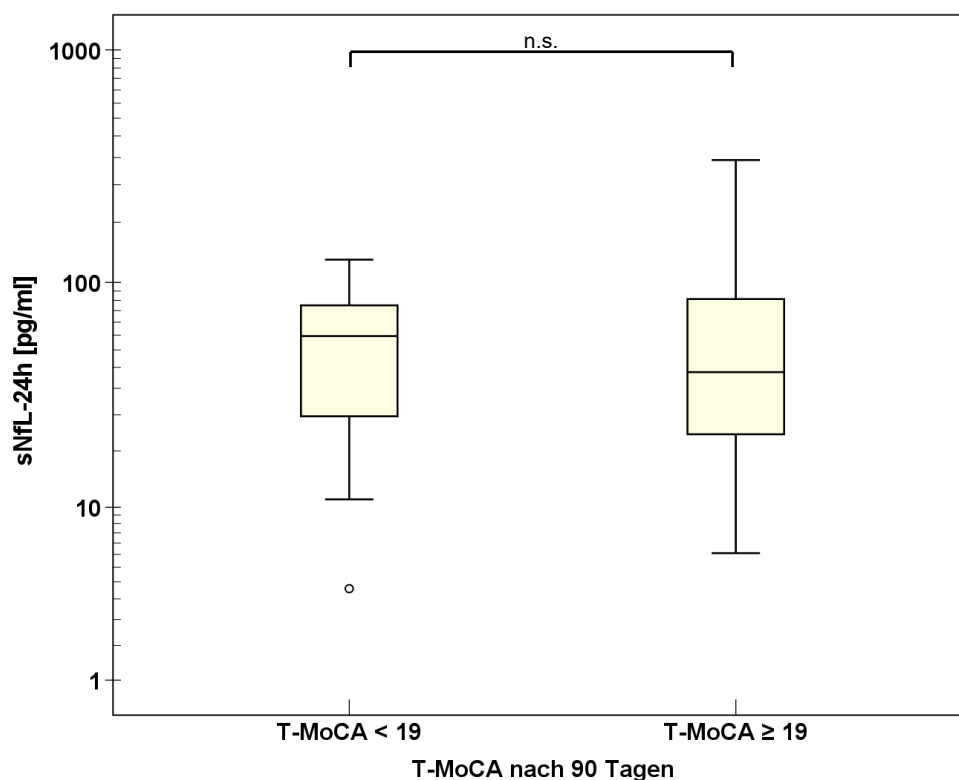


Abbildung 19: Vergleich der sNfL-24h-Werte zwischen T-MoCA < 19 und T-MoCA ≥ 19

58,6 pg/ml (IQR 26,0-81,0) vs. 40,7 pg/ml (IQR 21,6-87,2); $p = 0,664$; $n = 46$; Semi-log. Skala

In Bezug auf das verbliebene Kollektiv ($n = 46$) zeigte der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen sNfL-24h-Werten von Probanden oberhalb ($n = 27$) bzw. unterhalb ($n = 19$) des zum MCI-Screening validierten Cut-offs von 19 Punkten ($T\text{-MoCA} < 19$ vs. $T\text{-MoCA} \geq 19$: sNfL-24h 58,6 pg/ml vs. 40,7 pg/ml; $p = 0,664$) (**Abb. 19**).

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem Abschneiden im T-MoCA nach 90 Tagen und den sNfL-24h-Konzentrationen besteht. Hierbei zeigte die Korrelationsanalyse nach Spearman keine signifikante Korrelation zwischen dem T-MoCA nach 90 Tagen und den sNfL-24h-Konzentrationen (Spearman-Koeffizient: $r = -0,019$, $p = 0,903$) (**Abb. 20**).

Bei den Analysen späterer Abnahmezeitpunkte wie sNfL-72h ($r = -0,097$, $p = 0,524$) bzw. sNfL-120h ($r = -0,078$, $p = 0,637$) konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen sNfL und dem T-MoCA festgestellt werden.

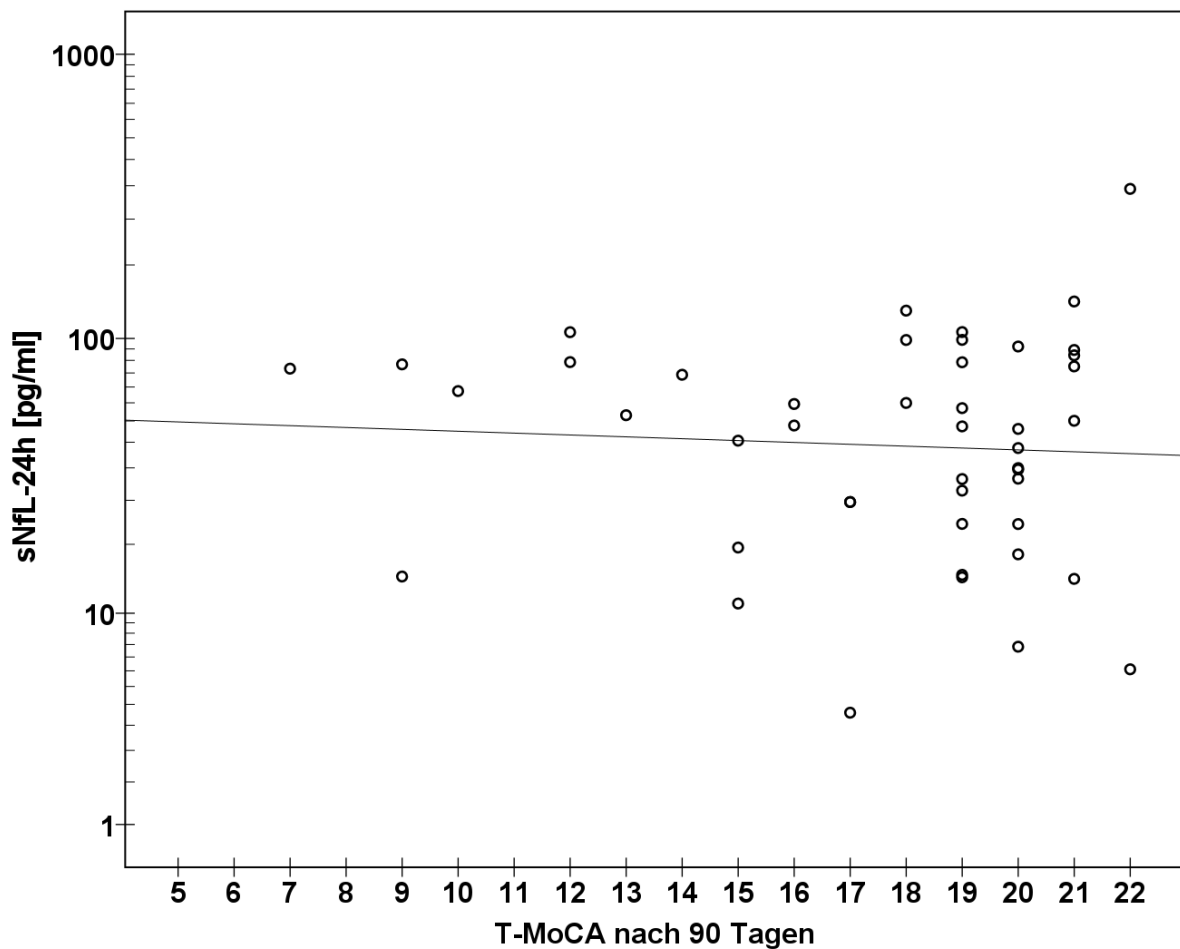


Abbildung 20: Korrelation von sNfL-24h-Spiegeln und T-MoCA nach 90 Tagen

Spearman-Koeffizient $r = -0,019$, $p = 0,903$; $n = 46$; Semi-logarithmische Skala

Wie aus Tabelle 11 entnehmbar, besteht ein großer Teil der Drop-Outs aus Patienten, bei denen aufgrund ihres neurologischen Defizits (Aphasie, Bewusstseinsstörung etc.) nach 90 Tagen kein T-MoCA erhoben werden konnte ($n = 41$). Diese Patienten wurden im Folgenden bezüglich ihrer sNfL-24h-Werte mit Probanden verglichen, von denen ein T-MoCA erhoben werden konnte. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen nicht kommunikationsfähigen Patienten (n.k.) und Probanden mit einem T-MoCA < 19 (77,5 pg/ml vs. 58,6 pg/ml, $p = 0,019$) beziehungsweise nicht kommunikationsfähigen Patienten und Probanden mit einem T-MoCA ≥ 19 (77,5 pg/ml vs. 40,7 pg/ml, $p = 0,002$) (**Abb. 21**).

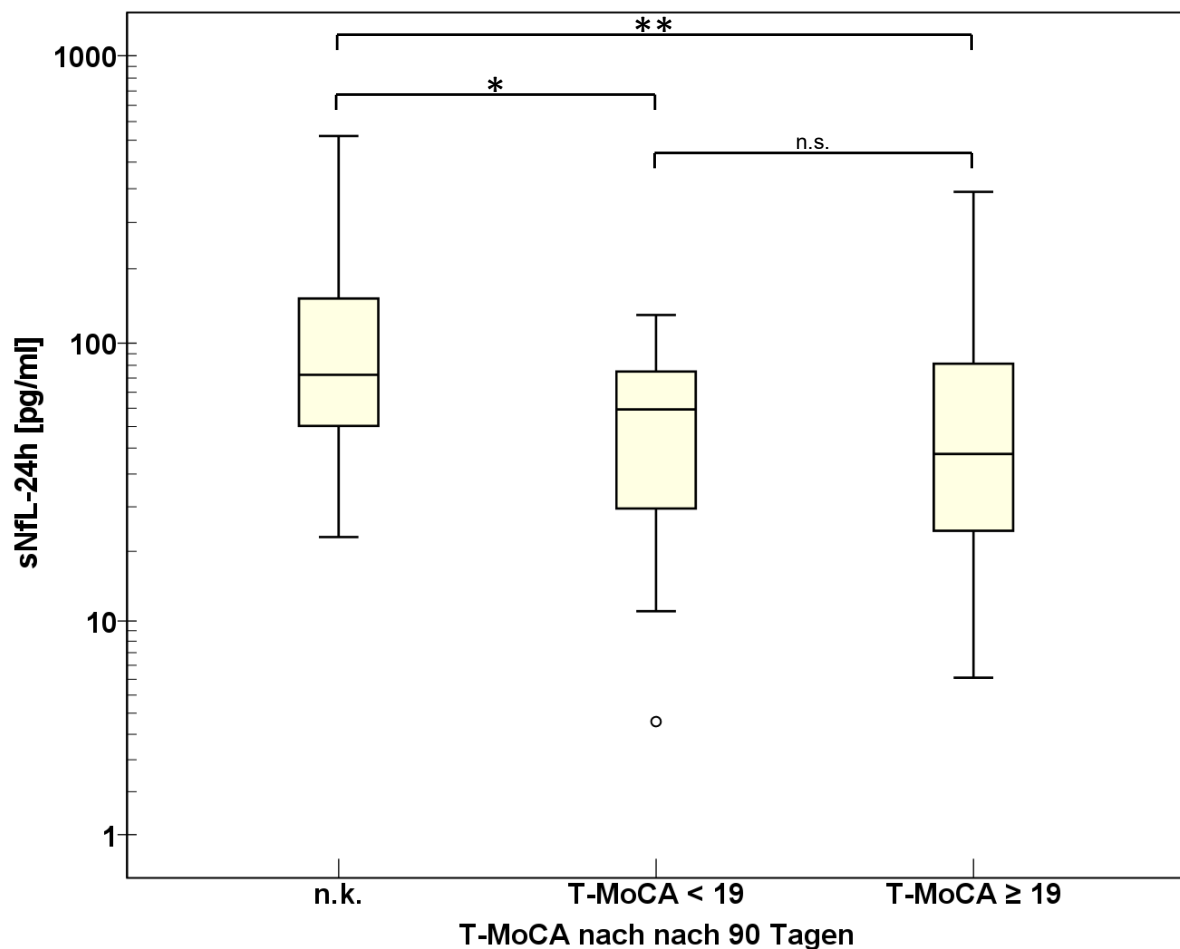


Abbildung 21: Vergleich der sNfL-24h-Werte zwischen nicht kommunikationsfähigen Patienten (n.k.), T-MoCA < 19 und T-MoCA ≥ 19 nach 90 Tagen

*n.k. vs. T-MoCA < 19 : 77,5 pg/ml (IQR 51,2 - 143,3) vs. 58,6 pg/ml (IQR 26,0 - 81,0), $p = 0,019$;
*n.k. vs. T-MoCA ≥ 19 : 77,5 pg/ml (IQR 51,2 - 143,3) vs. 40,7 pg/ml (IQR 21,6 - 87,2), $p = 0,002$;
*T-MoCA < 19 vs. T-MoCA ≥ 19 : 58,6 pg/ml (IQR 26,0 - 81,0) vs. 40,7 pg/ml (IQR 21,6 - 87,2),
 $p = 0,664$; $n = 87$; ** $\triangleq p < 0,01$; * $\triangleq p < 0,05$; n.s. \triangleq nicht signifikant); n.k. \triangleq nicht kommunikationsfähige Patienten; Semi-logarithmische Skala***

5 Diskussion

5.1 Vorhersage des funktionellen Outcomes durch sNfL

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigten sowohl auf univariater Ebene als auch nach multivariater logistischer Regression einen signifikanten prädiktiven Nutzen von sNfL-24h in Bezug auf das funktionelle Outcome (gemessen mittels mRS) bei Schlaganfallpatienten 90 Tage nach einem, mittels mechanischer Thrombektomie therapierten, zerebralen Gefäßverschluss. Es konnte zudem ein kontinuierlicher Anstieg der sNfL-Spiegel bis zum fünften Tag der Messung sowie ein im Verlauf größer werdender sNfL-Unterschied zwischen den Outcome-Gruppen (gutes vs. schlechtes funktionelles Outcome nach 90 Tagen) beobachtet werden. Beim Vergleich der verschiedenen sNfL-Abnahmezeitpunkte konnte festgestellt werden, dass in der Aufnahmesituation (sNfL-BL) der prädiktive Nutzen limitiert ist, jedoch spätere Zeitpunkte (sNfL-24h, 72h, 120h) bereits eine gute bis sehr gute Diskriminationsfähigkeit in Hinblick auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen aufweisen. Darüber hinaus wurde mittels Modellvergleich gezeigt, dass sNfL-24h hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes einen Zusatznutzen zu bereits im klinischen Alltag verwendeten Prognoseparametern (NIHSS bei Aufnahme, Infarktvolume nach 24 h) aufweist.

Traenka et al. beschrieben 2015 erstmals in einer klein angelegten Studie (n = 49) den prädiktiven Stellenwert von sNfL im Kontext eines zerebrovaskulären Ereignisses. Hierbei zeigte sich auf univariater Ebene eine Assoziation zwischen erhöhten sNfL-Konzentrationen und schlechtem funktionellen Outcome drei Monate nach akuter Dissektion einer Zervikalarterie. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung konnte in dieser Studie nach multivariater Regression kein signifikanter prädiktiver Nutzen hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen festgestellt werden. Bei diesem Vergleich ist jedoch limitierend zu beachten, dass Traenka et al. auf eine kleine Studienpopulation zurückgriffen und ein weniger stark betroffenes Patientenkollektiv als in der vorliegenden Arbeit untersuchten. Zudem erfolgte die Messung der sNfL-Konzentrationen mittels Elektrochemilumineszenz Assay und nicht mit Hilfe der deutlich sensitiveren SiMoA-Technologie (7, 104). Weiterhin ist zu beachten, dass die Serumproben dort einmalig an uneinheitlichen Zeitpunkten innerhalb von mehr als zwei Wochen gewonnen und zu einem einzelnen Messwert zusammengeführt wurden (104). Ein ähnliches Vorgehen konnte in einer Studie von Onatsu et al. festgestellt werden, in der ebenfalls nach Adjustierung kein signifikanter prädiktiver Nutzen von sNfL zur Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen beschrieben wurde (105).

Aus Abbildung 7 (S. 35) ist exemplarisch zu entnehmen, dass sich die sNfL-24h-Spiegel von Patienten mit schlechtem Outcome auf einem ähnlichen Niveau befinden wie die sNfL-120h-Level derer mit gutem funktionellen Outcome. Aus diesem Grund ist eine Aggregation der sNfL-Spiegel heterogener Abnahmezeitpunkte zu einem einzelnen „Akute-Phase-Wert“ vermutlich wenig zielführend und erklärt teilweise die abweichenden Ergebnisse. Die Bedeutung des Zeitpunktes der sNfL-Bestimmung wird durch die vorgelegte Arbeit unterstrichen. So konnte sie nachweisen, dass der Zeitpunkt der Serumgewinnung, aufgrund des progredienten Anstiegs von sNfL im zeitlichen Verlauf, einen großen Einfluss auf die Vorhersagekraft sowie Vergleichbarkeit von sNfL hat. Gleichzeitig wurde mittels ROC-Analyse der verschiedenen Abnahmezeitpunkte festgestellt, dass der prädiktive Nutzen hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes mindestens bis zum dritten Tag nach dem Ereignis ansteigt.

Eine ähnliche Beobachtung machten De Marchis et al. in einer größeren Studie (n = 504) bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall. Hierbei wurde ebenfalls auf univariater Ebene eine signifikante Assoziation zwischen sNfL und dem funktionellen Outcome nach drei Monaten festgestellt. Nach multivariater Regression konnte sNfL jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor bestätigt werden. Die Serumgewinnung während dieser Studie erfolgte jedoch unmittelbar nach Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme, was korrespondierend zu den hier dargestellten Ergebnissen auf einen relativ geringen prädiktiven Nutzen von sNfL-BL hinweist (106). Dies lässt sich einerseits darin begründen, dass rekanalisierende Verfahren das Outcome beeinflussen, die Therapie zum Zeitpunkt der Serumgewinnung jedoch noch nicht erfolgt ist. Des Weiteren ist aufgrund der niedrigen sNfL-BL-Spiegel (verglichen mit späteren Abnahmezeitpunkten) davon auszugehen, dass die sNfL-Freisetzung bzw. Nachweisbarkeit verzögert stattfindet, obwohl in der initialen Bildgebung der neuroaxonale Schaden häufig bereits erahnbar ist (38).

Ein Faktor, der die verzögerte Nachweisbarkeit erklären könnte, ist der Einfluss der Blut-Hirn-Schranke auf den NfL-Übertritt ins Serum. Bernardo-Castro et al. untersuchten in einer Übersichtsarbeit den zeitlichen Verlauf der Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität nach ischämischem Schlaganfall. Hierbei zeigte sich in der Hyperakutphase zunächst ein langsamer Anstieg der Permeabilität mit einem ersten Peak nach 6 Stunden, gefolgt von einem weiteren noch höheren Peak nach 24-72 Stunden. Im Anschluss bleibt die Blut-Hirn-Schranken-Integrität noch mehrere Wochen reduziert (107). Die verzögerte Freisetzung von NfL ins Serum könnte somit auf die sich erst sukzessive entwickelnde Störung der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen sein. Korrespondierend hierzu konnten Studien zeigen, dass erhöhte

Neurofilament-Spiegel mit einem gesteigerten Liquor/Serum-Albumin-Quotienten, als Indikator einer Blut-Hirn-Schranken-Störung, assoziiert sind (108, 109). Die Studienlage ist hierbei jedoch uneindeutig. So konnten Kalm et al. im Mausmodell keinen Zusammenhang zwischen der Funktion der Blut-Hirn-Schranke und der sNfL-Freisetzung nach strahleninduzierter Hirnschädigung feststellen. Die Übertragbarkeit dieser Versuchsreihe auf die postischämische sNfL-Freisetzung im Menschen ist jedoch bereits aufgrund des unterschiedlichen Pathomechanismus der Hirnschädigung limitiert. Hinzu kommt, dass sNfL im beschriebenen Mausmodell eine deutlich differierende Kinetik (initialer sNfL-Peak gefolgt von starkem sNfL-Abfall) präsentierte (110). Der Einfluss der Blut-Hirn-Schranken-Integrität auf die sNfL-Freisetzung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch weitestgehend unerforscht und sollte zum besseren Verständnis der Biomarker-Kinetik weiter untersucht werden. Neben der Funktion der Blut-Hirn-Schranke werden auch Abtransport-Mechanismen diskutiert, die Einfluss auf die Nachweisbarkeit von NfL im Serum haben könnten (111). Der Transport von Neurofilament-Fragmenten zwischen Hirnparenchym, Liquor und Blut ist weitestgehend unklar. Anhand vergleichbarer, besser erforschter Peptide wie beta-Amyloid können jedoch zumindest Hypothesen aufgestellt werden. So beschrieben Albargothy et al. im Mausmodell den Abtransport von in den Liquor injizierten Amyloid-Tracer über die so genannte „Intramurale Periarterielle Drainage“ (IPAD). Hierbei wird davon ausgegangen, dass der Liquor entlang der pial-glialen Basalmembran ins Hirnparenchym übertritt und sich dort mit der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) vermischt. Das Liquor/ISF-Gemisch drainiert anschließend innerhalb der Basalmembran kleiner zerebraler Kapillaren in die Basalmembran der Tunica media größerer Arterien. Von dort aus erfolgt die Drainage in extrazerebrale Lymphgefäße und Lymphknoten (112, 113). In diesem Kontext gilt es auch das vor wenigen Jahren postulierte „Glymphatische System“ zu erwähnen, bei dem über die zerebralen perivaskulären Räume ebenfalls ein Abtransport von Metaboliten stattfindet (114). Der verzögerte Anstieg von NfL im Serum könnte zum Teil auch auf diese Mechanismen zurückgeführt werden. Letztendlich liegen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch keine Studienergebnisse hierzu vor, sodass bezüglich des Einflusses von Transportprozessen auf die sNfL-Kinetik nur spekuliert werden kann.

In einer weiteren Studie von Pedersen et al. erfolgte eine Blutentnahme während der Schlaganfallakutbehandlung (Median Tag 4), sowie nach 3 Monaten und sieben Jahren. Korrespondierend zu unseren Daten wurde ebenfalls ein zunehmender prädiktiver Nutzen bezüglich des funktionellen Outcomes mit zeitlichem Abstand zum Akutereignis beschrieben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde jedoch lediglich für die sNfL-Spiegel nach 3 Monaten eine Assoziation mit dem funktionellen Outcome nach 90 Tagen bzw. 2 Jahren

beobachtet. Ein Zusammenhang mit früheren Abnahmezeitpunkten konnte nach Regression hingegen nicht gezeigt werden. Ursächlich hierfür könnte die zeitlich wenig standardisierte Serumgewinnung sein, die in einem breiten Zeitraum von zwei Wochen nach dem Akutereignis erfolgte und hierbei die unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte, ähnlich wie bei Traenka und Onatsu et al., zu einer einzelnen Variable zusammengeführt wurden (115). Ähnlich wie in unserer Studie erfolgte bei Pedersen et al. die Beurteilung der diagnostischen Güte von sNfL mittels ROC-Analyse. Zudem wurden verschiedene Prädiktionsmodelle mit und ohne Hinzunahme von sNfL verglichen. Auch hier zeigte sich, im Gegensatz zu unseren vorliegenden Ergebnissen, kein signifikanter Zusatznutzen von sNfL hinsichtlich der Vorhersage des funktionellen Outcomes (115). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass sich das Patientenkollektiv der Gutenberg Stroke Study (medianer NIHSS 15) von dem oben beschriebenen Studienkollektiv (medianer NIHSS 3) in der initialen Schwere der Schlaganfall-Symptomatik deutlich unterscheidet, wenngleich in beiden Fällen eine Adjustierung stattfand. Diese Diskrepanz könnte die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der Outcome-Vorhersage früherer Abnahmezeitpunkte erklären und zu einer gewissen Unterschätzung des Stellenwertes von sNfL geführt haben (115). Gleichzeitig könnte dies daraufhin deuten, dass eine frühe sNfL-Bestimmung ihren prädiktiven Nutzen vor allem bei initial schwerer betroffenen Patienten entfaltet.

Darüber hinaus beobachteten Pedersen et al. erwartungsgemäß bei Schlaganfällen mikrovaskulärer Ursache deutlich niedrigere sNfL-Konzentrationen als bei den anderen TOAST-Ätiologien (115). Dies ist am ehesten darin begründet, dass Schlaganfälle makrovaskulärer oder kardioembolischer Genese größere Infarkt volumina verursachen und der entstehende neuroaxonale Schaden mit entsprechend höheren sNfL-Konzentration einhergeht (105, 116).

Des Weiteren ist die Studie von Gendron et al. zu erwähnen, die Plasma-NfL (pNfL) nach Regression und ROC-Analyse ebenfalls als unabhängigen Prädiktor des funktionellen Outcomes identifizieren konnte. Durch zeitliche Adjustierung konnte hier, trotz Heterogenität der Blutentnahmezeitpunkte (Zeitintervall von 20 Tagen nach dem Akutereignis), ein signifikanter prädiktiver Nutzen zur Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen beobachtet werden. Nichtsdestotrotz kann für den Stellenwert spezifischer, früher Abnahmezeitpunkte wie sNfL-24h keine Aussage getroffen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte außerdem beachtet werden, dass entgegen der Konvention, wonach ein schlechtes neurologisches Outcome als mRS > 1 bzw. > 2 definiert ist, in dieser Studie erst ein mRS > 3 als schlechtes Outcome gewertet wurde (117).

In einer von Tiedt et al. veröffentlichten Studie wurden, wie in der vorgelegten Arbeit, eine serielle Serumgewinnung in den ersten Behandlungstagen sowie weitere Blutentnahmen nach drei und sechs Monaten durchgeführt. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigte sich mit zeitlichem Abstand zum Ereignis ein Anstieg der sNfL-Konzentrationen innerhalb der ersten Tage. Ebenso übereinstimmend konnte sNfL nach Adjustierung als unabhängiger und wichtigster Prädiktor des funktionellen Outcomes nach drei Monaten identifiziert werden. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde jedoch erst die sNfL-Konzentration an Tag 7 in die multivariate Analyse eingeschlossen. Eine genauere Untersuchung früherer Abnahmezeitpunkte erfolgte aufgrund geringer Effektstärke nicht. Ein möglicher Grund hierfür könnte ein Underpowering früherer Abnahmezeitpunkte darstellen. Wie in der Studie zudem selbst angemerkt wurde, erfolgte aufgrund der Notwendigkeit mehrerer Follow-ups ein gewisser Bias hin zu neurologisch weniger stark betroffenen Probanden (116).

Bemerkenswerterweise konnten Tiedt et al. eine Assoziation zwischen erhöhten sNfL-Konzentrationen sechs Monate nach dem Akutereignis und post-ischämischer sekundärer Neurodegeneration außerhalb des primären Infarktareals feststellen. Die Bestimmung des initialen Infarktareals sowie das Follow-up nach 6 Monaten erfolgten jeweils mittels DWI-MRT. Der Umstand, dass sNfL hierbei nur eine Korrelation mit ipsilateralen, nicht jedoch mit kontralateralen Veränderungen der weißen Substanz zeigte, deutet daraufhin, dass sNfL nicht nur den primären neuroaxonalen Schaden, sondern auch die post-ischämische sekundäre Neurodegeneration widerspiegeln könnte (116).

Der Einfluss der sekundären Neurodegeneration auf die sNfL-Konzentration könnte ebenfalls teilweise erklären, weshalb sNfL mit Verzögerung ins Blut freigesetzt wird und damit der prädiktive Nutzen, wie in dieser Arbeit beobachtet, erst nach 24 Stunden ansteigt und in der Aufnahmesituation relativ gering ist. Ein hieran beteiligter pathophysiologischer Prozess könnte die frühe post-ischämische Waller-Degeneration darstellen, die in neuroradiologischen Studien bereits nach 12 Stunden festgestellt werden konnte und ebenfalls mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert war (118). Post-ischämische neuroinflammatorische Prozesse stellen einen weiteren Bestandteil der sekundären Neurodegeneration dar, der Einfluss auf die sNfL-Konzentration haben könnte und in Zukunft möglicherweise einen Ansatzpunkt für neue Therapiestrategien darstellt (119).

Des Weiteren stellten Tiedt et al. fest, dass Patienten mit zwischenzeitlich neu aufgetretenen, überwiegend asymptomatischen, ischämischen Läsionen im Follow-up-MRT höhere sNfL-Konzentrationen nach 6 Monaten aufweisen als Patienten ohne erneute Ischämie (116). Frühere

Studien beschrieben diesbezüglich bereits eine Assoziation zwischen mikroangiopathischen subkortikalen Läsionen und sNfL (120, 121). Einerseits bietet dies die Möglichkeit, sNfL als potentiellen Monitoring- und Screening-Marker für Hochrisikopatienten genauer zu untersuchen. Andererseits lässt sich daraus schließen, dass kleinere Ischämien, die Wochen oder Monate zuvor aufgetreten sind, die Messung von sNfL in der Akutsituation beeinflussen können und somit dessen Verwendung möglicherweise limitieren.

Im Kontext des Einflusses der sekundären Neurodegeneration und möglicher konfundierender chronischer Prozesse gilt es weitere Fragen zur Kinetik von sNfL zu klären. Hinsichtlich der biologischen Halbwertszeit von NfL liegen aktuell lediglich tierexperimentelle Daten vor. Untersuchungen transgener Mäuse erbrachten zwar eine in-vivo-Halbwertszeit von drei Wochen innerhalb eines Axons, jedoch gibt es bis dato keine validen Daten zur Halbwertszeit von NfL im Extrazellularraum beim Menschen (122). In einer erst kürzlich von Sanchez et al. veröffentlichten Metaanalyse wurde unter Einschluss von 16 Studien und über 2000 Patienten ein Modell generiert, um den zeitlichen Verlauf von sNfL nach ischämischem Schlaganfall nachzubilden. Für die Akutphase (Tag 1-7) wurde ein sukzessiver Anstieg der sNfL-Konzentration (Median 62 pg/ml) beschrieben, welche in der Subakutphase zwischen der zweiten und dritten Woche ihren Peak (Median 848 pg/ml) erreicht. In der anschließenden chronischen Phase (> Tag 90) wurde ein langsamer Abfall der sNfL-Konzentration beobachtet, die jedoch bis zu einem Jahr weiterhin oberhalb derer gesunder Probanden lag. Die Autoren der Metaanalyse postulierten hierbei, dass die beschriebene Form des sNfL-Verlaufs weitestgehend unabhängig von der Schlaganfallätiologie oder dem initialen klinischen Schweregrad (NIHSS) ist, sich diese jedoch deutlich in der Höhe der sNfL-Spiegel unterscheiden (123). Diese Beobachtung wird von unserer Studie unterstützt, in der eine Vielzahl neurologisch schwer betroffener Patienten eingeschlossen wurde und entsprechend im Mittel deutlich höhere sNfL-Spiegel gemessen wurden als oben beschrieben.

Korrespondierend zu unseren Ergebnissen konnten Uphaus et al. erstmals den prädiktiven Nutzen früher sNfL-Messungen hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen beobachten. So konnte selbst nach multivariater Regression mit Adjustierung für Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, NIHSS und Veränderungen der weißen Substanz ein unabhängiger prädiktiver Stellenwert von sNfL-24h festgestellt werden. Dabei erfolgte die Serumgewinnung der relativ großen Kohorte (n = 211) zu einem fest definierten Zeitpunkt (Median 29 Stunden) nach dem Akutereignis und nicht wie bei Traenka sowie Pedersen et al. heterogen über einen breiten Zeitraum (104, 115). Dieses zeitlich standardisierte Vorgehen konnte den Einfluss der großen sNfL-Unterschiede verschiedener Messzeitpunkte relativieren

und so das Zustandekommen des signifikanten Ergebnisses erklären. Ebenfalls im Einklang mit unseren Ergebnissen konnte in der ROC-Analyse ein signifikanter prädiktiver Nutzen von sNfL-24h beobachtet werden, wenngleich in der vorgelegten Arbeit eine größere AUC für sNfL-24 festgestellt wurde (AUC 0,681 vs. 0,783). Entsprechend zeigt sich im Vergleich zu unserer Studie eine moderate Diskrepanz hinsichtlich des Youden-Index und dessen Testcharakteristika (124).

Ähnlich wie Uphaus et al., konnten auch Wang et al. einen nach Adjustierung signifikanten prädiktiven Nutzen von sNfL innerhalb der ersten 24 Stunden feststellen, auch wenn hier lediglich das funktionelle Outcome bei Krankenhausentlassung untersucht wurde (125).

Beim Vergleich der Ergebnisse der vorgelegten Arbeit mit denen der oben genannten Studien, ist zu beachten, dass in den meisten Studienpopulationen eine Unterrepräsentation neurologisch schwerer betroffener Patienten vorliegt. In diesem Kontext sind zwei Studien herauszuheben, die den prädiktiven Nutzen von sNfL in einer Kohorte untersucht haben, in die ausschließlich mittels Thrombektomie therapierte Patienten eingeschlossen wurden. Entsprechend zeigten die eingeschlossenen Probanden eine deutlich ausgeprägtere Initialsymptomatik und ähneln damit unserer Studienpopulation stärker als jene der vorher genannten Studien.

So konnten Chen et al. übereinstimmend mit unseren Daten eine nach multivariater Regression bestehende Assoziation zwischen schlechtem funktionellen Outcome nach 90 Tagen und sNfL-24 nachweisen. Dieser Zusammenhang wurde erstaunlicherweise auch für sNfL-Bestimmungen unmittelbar vor und nach der Thrombektomie beschrieben. Der sehr früh beobachtete prädiktive Nutzen von sNfL in der Hyperakutsituation steht im Gegensatz zu vorher genannten Studien. Die von uns durchgeführte ROC-Analyse konnte, trotz eines ähnlichen Patientenkollektivs, ebenfalls nur einen sehr geringen Vorhersagewert von sNfL-BL feststellen. Interessanterweise waren in der Studie von Chen et al. die sNfL-Spiegel unabhängig vom Rekanalisationsergebnis und zeigten unmittelbar nach der Intervention keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert (126). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass nach erfolgreicher Rekanalisation kein früher „Reperfusion-Peak“ von sNfL auftritt, wie er beispielsweise bei kardialen Biomarkern nach erfolgreicher Koronarintervention festzustellen ist (4). Dieser Umstand ist hinsichtlich der Outcome-Vorhersage wünschenswert, da ein starker Anstieg der sNfL-Spiegel nach erfolgreicher Reperfusion gegebenenfalls die Vorhersagegenauigkeit des funktionellen Outcomes mittels sNfL negativ beeinflussen könnte. Registerstudien konnten hingegen einen positiven Einfluss einer vollständigen Rekanalisation des zuvor verschlossenen Gefäßes auf das funktionelle Outcome nach 90 Tagen demonstrieren,

(127, 128). Die Beobachtungen von Chen et al. unterstützen die Hypothese, dass sekundäre neurodegenerative Vorgänge, die zum Teil trotz erfolgreicher Rekanalisation stattfinden, einen Einfluss auf die sNfL-Konzentration haben könnten (129).

Korrespondierend zu unseren Ergebnissen konnten auch Pujol-Calderón et al. bei mittels Thrombektomie behandelten Patienten einen signifikanten prädiktiven Nutzen von sNfL-24h in der ROC-Analyse feststellen. Die sich hierbei ergebenden Werte für AUC, Youden-Index sowie Testcharakteristika befanden sich zudem in einem ähnlichen Bereich wie die hier vorgelegten Daten. Ebenso übereinstimmend konnte in der ROC-Analyse ein nur geringer prädiktiver Stellenwert von sNfL-BL beobachtet werden. Der Vergleich eines kombinierten Modells aus sNfL (nach 48 Stunden) und NIHSS mit dem alleinigen NIHSS konnte ebenfalls übereinstimmend einen zusätzlichen prädiktiven Nutzen von sNfL darstellen (130).

In diesem Kontext sollte hervorgehoben werden, dass in unserer Studie selbst bei Hinzunahme des Infarkt Volumens nach 24 Stunden in das Vorhersagemodell, ein signifikanter Zusatznutzen für sNfL-24h festgestellt werden konnte. Dies ist dahingehend bedeutend, dass aktuell im klinischen Alltag die Vorhersage des funktionellen Outcomes nach Thrombektomie vor allem anhand des Alters, des Infarkt Volumens und des NIHSS abgeschätzt wird (131).

Abschließend ist festzustellen, dass die Studienlage hinsichtlich des prädiktiven Stellenwertes von sNfL heterogen ist. Die deutliche Mehrzahl der oben genannten Studien postuliert zwar, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, einen prädiktiven Nutzen hinsichtlich des funktionellen Outcomes, jedoch besteht insbesondere Unklarheit bezüglich der Abnahmezeitpunkte. Dies ist zum Teil auf methodische Unterschiede sowie auf die Heterogenität zwischen den Studienkohorten zurückzuführen. Eine frühzeitige Outcome-Vorhersage, möglichst bereits bei Patientenaufnahme, ist in Hinblick auf potentiell ableitbare, zeitkritische Therapieentscheidungen am wünschenswertesten. Für diesen frühen Zeitpunkt konnte jedoch weder in unserer noch in der überwiegenden Mehrzahl der obigen Studien eine relevante Vorhersagekraft von sNfL festgestellt werden (104-106, 115-117, 124, 125, 130). Somit gibt es derzeit keine evidenten Hinweise darauf, dass sNfL in der akuten Selektion von Patienten für eine mechanische Thrombektomie eingesetzt werden kann.

Nichtsdestotrotz konnten wir, korrespondierend zu mehreren anderen Studien, bereits 24 Stunden nach der Patientenaufnahme sNfL als vielversprechenden Outcome-Prädiktor identifizieren (124-126, 130). Obwohl nach 24 Stunden die aktuell geläufigen Therapiefenster bereits verstrichen sind, könnte sNfL als Indikator des primären und vermutlich auch des sekundären neuroaxonalen Schadens dazu beitragen, Patienten neuen innovativen

Therapieverfahren zuzuführen und bei Entscheidungen über die Limitation von medizinischen Maßnahmen zu unterstützen. Bis dahin bedarf es jedoch noch weiterer Forschung, insbesondere hinsichtlich der Biomarker-Kinetik und möglicher konfundierender Faktoren wie chronisch-mikroangiopathische oder neurodegenerative Prozesse.

5.2 Vorhersage der Letalität durch sNfL

Hinsichtlich der Vorhersage der Letalität konnte in der vorgelegten Arbeit nach univariater Analyse ein prädiktiver Zusammenhang für sNfL-24h festgestellt werden. Bei Überschreiten des mittels Youden-Index berechneten Cut-Offs von 56,6 pg/ml zeigte sich in der Kaplan-Meier-Analyse eine signifikante Übersterblichkeit. Nach multivariater Cox-Regression unter Einschluss von Alter, Infarktvolumen, NIHSS und Risikofaktoren blieb diese Assoziation jedoch nicht bestehen. Als signifikante Prädiktoren der Letalität konnten zunächst nur das Alter und das Infarktvolumen nach 24 Stunden identifiziert werden. Nach Verwendung von sNfL-72h an Stelle von sNfL-24h in der Regressionsanalyse blieb jedoch der spätere Abnahmezeitpunkt zusammen mit dem Alter und dem Infarktvolumen als signifikanter Prädiktor der Sterblichkeit bestehen.

Der prädiktive Nutzen von sNfL wurde in Hinblick auf das Überleben in nur wenigen Studien untersucht. Dies ist vermutlich darin begründet, dass die meisten Studien als primären Endpunkt das funktionelle Outcome mittels modified Rankin Scale dichotomisiert (mRS \leq 1 oder 2) analysierten, worin das Versterben als mRS = 6 bereits beinhaltet ist und nicht explizit betrachtet wird. In der vorliegenden Arbeit wurde der prädiktive Stellenwert von sNfL-24h und sNfL-72h hinsichtlich der Letalität nochmals isoliert beleuchtet, da dies ein besonders relevantes klinisches Outcome-Ereignis darstellt.

Gendron et al. konnten auch nach Adjustierung für Alter, NIHSS und kardiovaskuläre Risikofaktoren eine bestehende Assoziation zwischen erhöhten pNfL-Werten und der Sterblichkeit feststellen. Hierbei war der Beobachtungszeitraum jedoch deutlich länger (Median 8,7 Monate). Zudem erfolgten die Blutentnahmen im Vergleich zu unserer Studie über einen deutlich längeren Zeitraum (Zeitintervall von 20 Tagen nach dem Akutereignis), was in der Analyse anschließend mittels Adjustierung berücksichtigt wurde. Entsprechend kann anhand der Daten von Gendron et al. keine Aussage über spezifische, frühe sNfL-Abnahmezeitpunkte getroffen werden, was die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen limitiert (117).

Uphaus et al. untersuchten ebenfalls den prädiktiven Zusammenhang zwischen sNfL und der Letalität nach ischämischem Schlaganfall. Wie in Kapitel 5.1 bereits erwähnt, erfolgten in dieser Studie die Blutentnahmen, vergleichbar mit unserem Vorgehen, ca. 24 Stunden nach der Aufnahme. Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen konnte in der Kaplan-Meier-Analyse eine signifikante Übersterblichkeit bei Überschreiten des sNfL-Cut-offs festgestellt werden, wenngleich sich die berechneten Youden-Indizes in Sensitivität und Spezifität

unterschieden. Dieser Zusammenhang blieb, im Gegensatz zu unseren Daten, auch nach multipler Regression für sNfL-24h signifikant. Der Vergleich zweier Vorhersagemodelle mit und ohne Einschluss von sNfL konnte zwar einen Trend, jedoch keinen signifikanten Zusatznutzen von sNfL-24h zeigen. Dies deutet im Kontext unserer Beobachtungen darauf hin, dass sNfL-24h zwar ausreicht, um das funktionelle Outcome vorherzusagen, jedoch für die Prädiktion des spezifischeren Endpunktes „Versterben“ zu früh gewählt ist. Beim Vergleich der Studien gilt limitierend zu beachten, dass bei Uphaus et al. der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (Tod / erneuter Schlaganfall) betrachtet wurde. Zudem bestand auch hier ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum (Median 41,8 Monate) (124). Gemäß unserer Ergebnisse könnte hingegen der spätere Zeitpunkt sNfL-72h als suffizienter Prädiktor der Letalität dienen, wenngleich die klinische Relevanz eines Outcome-Prädiktors mit zeitlichem Abstand zum Akutereignis geringer wird.

Beim Vergleich der genannten Studien mit unseren Ergebnissen sollte auch der Unterschied hinsichtlich der Alterszusammensetzung beachtet werden. Das mediane Patientenalter betrug in der GSS-Kohorte 77 Jahre, während bei Uphaus et al. bzw. Gendron et al. ein medianes Alter von 69 bzw. 66 Jahren vorlag (117, 124). Beachtet man die Korrelation zwischen Alter und Sterberisiko, auch unabhängig des Schlaganfalls, so könnte das hohe Alter der Studienpopulation dazu beigetragen haben, den prädiktiven Effekt von sNfL-24h zu überlagern.

In diesem Kontext muss auch die Assoziation zwischen sNfL und dem Lebensalter erwähnt werden, die zwar in den statistischen Modellen beachtet wird, jedoch auch in der potentiellen klinischen Anwendung berücksichtigt werden sollte. Khalil et al. beobachteten bei gesunden Probanden eine ab dem 60. Lebensjahr kontinuierlich ansteigende sNfL-Konzentration bei gleichzeitig zunehmender Variabilität zwischen den Probanden. Dies wurde von den Autoren am ehesten auf subklinische Pathologien zurückgeführt, was bei der zukünftigen Interpretation von sNfL-Werten im klinischen Alltag berücksichtigt werden sollte und vermutlich altersabhängige Cut-offs notwendig macht (132). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zum prädiktiven Nutzen von sNfL bei der Multiplen Sklerose unterstrich ebenfalls die Notwendigkeit altersabhängiger Grenzwerte (133).

Angesichts der begrenzten Anzahl an Studien, die den Sachverhalt beleuchten, ist abschließend keine sichere Aussage hinsichtlich der Letalitätsvorhersage zu treffen. Nichtsdestotrotz deuten die oben genannten Studien und partiell auch unsere Ergebnisse darauf hin, dass sNfL auch für die Vorhersage der Letalität nützlich sein könnte. Entsprechend ist weitere Forschung, insbesondere mit größeren Kohorten, erforderlich.

5.3 Vorhersage des kognitiven Outcomes durch sNfL

Hinsichtlich der Vorhersage des isolierten kognitiven Outcomes konnte sNfL in unserer Studie nicht als signifikanter Prädiktor identifiziert werden. So zeigte sich an keinem der Abnahmezeitpunkte (sNfL-BL bis sNfL-120h) eine signifikante Korrelation zwischen sNfL und dem T-MoCA nach 90 Tagen. Bei Patienten, die aufgrund ihres neurologischen Defizites nicht kommunikationsfähig waren, konnten hingegen signifikant höhere sNfL-24h-Spiegel beobachtet werden als bei jenen, die am T-MoCA teilnehmen konnten. In diesem Kontext sollte jedoch die hohe Drop-Out-Rate des Follow-ups erwähnt werden, bei dem aufgrund mangelnder Kommunikationsfähigkeit oder vorherigen Versterbens bereits mehr als die Hälfte der Probanden für den T-MoCA nicht zur Verfügung standen.

Die Studienlage hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen sNfL und dem kognitiven Outcome nach ischämischem Schlaganfall ist aktuell noch dünn. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beschrieben J. Wang et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen sNfL und dem kognitiven Abbau nach ischämischem Schlaganfall. Ein Vergleich mit unseren Ergebnissen ist hierbei jedoch nur eingeschränkt möglich, da mehrere methodische Unterschiede bestanden. So erfolgte zum einen die Blutentnahme erst einen Monat nach dem Akutereignis und damit deutlich später als in unserer Studie. Zum anderen wurde als Endpunkt die longitudinale Änderung des „Telephone Interview of Cognitive Status-40“ nach 12 Monaten gewählt (134). Dennoch lässt sich hiervon in Hinblick auf unsere Methodik und Ergebnisse ableiten, dass der dreimonatige Beobachtungszeitraum in Anbetracht der niedrigen Fallzahl von uns möglicherweise zu kurz gewählt wurde, um sNfL als Prädiktor identifizieren zu können.

Peng et al. konnten eine moderate Korrelation zwischen sNfL (nach einer Woche) und den kognitiven Defiziten bei Entlassung aus der Neurorehabilitation feststellen. Die sich hier in der ROC-Analyse ergebende Diskriminationsfähigkeit konnte jedoch allenfalls als schwach beschrieben werden (102, 135).

Gendron et al. beobachteten ebenfalls eine unabhängige Assoziation zwischen sNfL und der Mini-Mental State Examination. Der kognitive Status wurde jedoch zum Zeitpunkt der Blutentnahme erhoben, was folglich wenig Aussagen über den prädiktiven Nutzen zulässt (117).

Am bedeutendsten sind wohl die methodisch hochwertigen Ergebnisse von Z. Wang et al., die in einer großen prospektiven Studie (n = 1694) pNfL (Plasma-NfL) als unabhängigen Prädiktor des kognitiven Outcomes (MoCA) nach 90 Tagen beobachteten. Hierbei ist bemerkenswert,

dass die Gewinnung der Blutproben bereits innerhalb von 48 Stunden nach dem Akutereignis erfolgte. In der ROC-Analyse konnte zudem eine gute Diskriminationsfähigkeit beobachtet werden. Die Diskrepanz hinsichtlich unserer Ergebnisse liegt zum Teil sicherlich in der deutlich höheren Fallzahl und der weniger schwer betroffenen Patientenkohorte begründet. Außerdem ist zu beachten, dass im Gegensatz zu unserer Studienpopulation eine Vielzahl an Ausschlusskriterien (insb. Vorerkrankungen) bestanden, was die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse in die klinische Situation teilweise limitiert (136).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass trotz unserer Ergebnisse die bisherige Studienlage insgesamt für eine prädiktive Assoziation zwischen sNfL und dem kognitiven Outcome nach ischämischem Schlaganfall sprechen könnte. Diese Hypothese wird von Studien unterstützt, die NfL im Zusammenhang mit anderen neurologischen, die Kognition beeinträchtigenden Pathologien untersucht haben. So wurde postuliert, dass erhöhte NfL-Konzentrationen im Liquor mit dem Progress eines MCI zu einer Alzheimer Demenz assoziiert sind (137). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in Bezug auf die zerebrale Mikroangiopathie und die Entwicklung einer vaskulären Demenz (138).

Gleichzeitig könnte die Assoziation von NfL mit anderen Erkrankungen eine mögliche Konfundierung darstellen, da diese nicht selten parallel zu einem Schlaganfall bestehen (139). Durch die engen Einschlusskriterien in den oben genannten Studien konnte dies nicht näher untersucht werden. Folglich ist weitere Forschung, vor allem mit Daten aus dem klinischen Alltag, nötig.

Daneben gilt zu erwähnen, dass bei Denkprozessen eine Vielzahl zerebraler Zentren und Netzwerke zusammenarbeiten und bereits kleinere Läsionen in essentiellen Arealen dieses Systems einen großen Einfluss auf die Kognition haben können (140). Beachtet man in diesem Kontext die Korrelation zwischen Infarkt volumen und sNfL, ist davon auszugehen, dass ein Biomarker die Funktionalität eines derart komplexen Prozesses nur zu einem gewissen Grad widerspiegeln kann (116).

Dennoch könnte sNfL im klinischen Setting einen Baustein zur Risikoabschätzung kognitiver Abbauprozesse nach ischämischem Schlaganfall darstellen und so die Entscheidungsfindung hinsichtlich intensivierter rehabilitativer Maßnahmen erleichtern.

5.4 Kritische Beurteilung der Methoden

Die hier vorgelegte Arbeit konnte zeigen, dass sNfL einen vielversprechenden Biomarker zur Vorhersage des Outcomes nach ischämischem Schlaganfall darstellt.

Nichtsdestotrotz sollte bei der Betrachtung der Ergebnisse die Methodik kritisch diskutiert werden. Zunächst gilt zu erwähnen, dass in die Gutenberg-Stroke-Study nur mittels Thrombektomie behandelte Patienten eingeschlossen wurden. Patienten, die ausschließlich systemisch lysiert oder ohne akut-rekanalisierende Therapie behandelt wurden, konnten entsprechend nicht näher untersucht werden. Die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse auf das gesamte Spektrum aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist folglich limitiert. Zugleich geht dieses Vorgehen jedoch mit dem Einschluss vieler neurologisch schwer betroffener Probanden einher, welche in vielen anderen Studien bisher unterrepräsentiert sind.

Des Weiteren gilt in Bezug auf die Probandenselektion zu erwähnen, dass ansonsten kaum Ausschlusskriterien festgelegt wurden. Hierdurch könnte eine gewisse Verzerrung des Effekts durch Vorerkrankungen vorliegen. Dies gilt insbesondere für chronisch-zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, für die aufgrund fehlender MRT-Bildgebung keine Adjustierung in der Regression erfolgen konnte. Aufgrund des breiten Probandeneinschlusses haben unsere Daten jedoch einen „Real-World-Charakter“ und spiegeln die Heterogenität der im Alltag vorherrschenden Grundgesamtheit wider. Die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf das Patientenkontinuum des klinischen Alltags ist damit gegeben.

Kritisch sollte die hohe Drop-Out-Rate im Rahmen des T-MoCA-Follow-ups beleuchtet werden. Dies ist am ehesten auf den Einschluss vieler schwer betroffener Patienten zurückzuführen, was einen hohen Anteil an verstorbenen oder nicht kommunikationsfähigen Patienten zum Zeitpunkt des 90-Tage-Follow-ups zur Folge hatte. Die damit einhergehende niedrige Fallzahl limitiert die Aussagekraft unserer Ergebnisse in Bezug auf das kognitive Outcome. Ein nachträglicher Einschluss weiterer Probanden, um die Fallzahl zu erhöhen, war aufgrund der im Frühjahr 2020 beginnenden Covid-19-Pandemie nicht mehr möglich, sodass die Interpretation entsprechend zurückhaltend durchgeführt wurde.

Daneben sollte beachtet werden, dass das Follow-up im Rahmen eines Telefoninterviews erfolgte und das funktionelle und kognitive Outcome damit nicht von Angesicht zu Angesicht beurteilt wurde. Mögliche Verzerrungen durch das Fehlen visueller Beurteilungskriterien sind folglich nicht auszuschließen. Die Erhebung der Outcome-Parameter erfolgte durch nur zwei

Studienmitarbeiter, was potentiell zu einem systematischen Fehler führen kann. Gleichzeitig geht dies mit einer Verbesserung der Interrater-Reliabilität und Vergleichbarkeit einher.

Aufgrund des zwar geläufigen, jedoch relativ kurzen Follow-up-Zeitraums von drei Monaten, kann anhand unserer Daten keine Aussage über das längerfristige Outcome getroffen werden. Insbesondere in Hinblick auf post-ischämische kognitive Abbauprozesse wäre ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum vermutlich zielführender.

Positiv hervorzuheben ist der zeitlich standardisierte Ablauf der seriellen Blutentnahmen, wodurch die sNfL-Spiegel bei Aufnahme und an mehreren Tagen nach dem Akutereignis untersucht werden konnten. Hierdurch konnten nicht nur Aussagen zu sNfL im Allgemeinen getroffen werden, sondern auch verschiedene Abnahmezeitpunkte miteinander verglichen werden. Die Anzahl der vorhandenen Serumproben ist in Anbetracht des organisatorischen Aufwandss serieller Blutentnahmen und des relativ kurzen Einschlusszeitraums beachtlich.

Zur Messung der sNfL-Konzentrationen wurde die hochmoderne Single Molecule Array-Technologie verwendet, wodurch eine ultrasensitive Bestimmung ermöglicht wurde. Die sich hierbei ergebenden mittleren Variationskoeffizienten sprachen für eine sehr gute Messgenauigkeit.

5.5 Ausblick: Chancen und Limitationen

Es ist zu resümieren, dass auf Grundlage der hier vorgelegten Daten und diskutierten Literatur, Serum-Neurofilament Light Chain als vielversprechender Biomarker des ischämischen Schlaganfalls betrachtet werden kann, um einen neuroaxonalen Schaden abzubilden. Auch wenn vor einer potentiellen Anwendung in der klinischen Routine noch eine Vielzahl an Untersuchungen zur Validierung nötig ist, soll im folgenden Ausblick kurz auf mögliche Anwendungsgebiete aber auch Limitationen eingegangen werden.

Zunächst gilt als wohl wichtigste Limitation zu erwähnen, dass die Konzentration von NfL im Serum verzögert ansteigt, was dessen Verwendung als Biomarker in der Hyperakutsituation einschränkt. Folglich können Therapieentscheidungen hinsichtlich zeitkritischer, rekanalisierender Behandlungsverfahren des ischämischen Schlaganfalls (i.v.-Thrombolyse und/oder mechanische Thrombektomie) vermutlich nicht mit Hilfe von sNfL getroffen werden.

Ein zusätzlicher Aspekt, der mit der verzögerten Freisetzung von sNfL einhergeht, ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes zur Blutentnahme. Wie in unserer Studie festgestellt wurde, steigt zwar mit zeitlichem Abstand zum Akutereignis die Aussagekraft hinsichtlich des funktionellen Outcomes, gleichzeitig nimmt aber die therapeutische Relevanz ab. Da sich nach aktueller Studienlage erst nach Wochen ein gewisses Plateau ausbildet, zeigen sich in der Akutsituation große zeitliche Konzentrationsunterschiede (123). Dieser prolongierte Anstieg erschwert die Festlegung eines allgemeingültigen Grenzwertes und macht vermutlich zeitlich gebundene Cut-offs nötig. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wäre entsprechend in der klinischen Routine ein zeitlich standardisiertes Vorgehen zur Serumgewinnung notwendig. Hinsichtlich der sNfL-Kinetik ist weiterführende Forschung dringend erforderlich.

Einen weiteren herausfordernden Faktor stellen interferierende Pathologien dar. sNfL ist als Biomarker des neuroaxonalen Schadens zwar neuronenspezifisch, jedoch nicht schlaganfallspezifisch. Erhöhte sNfL-Konzentrationen konnten in einer Vielzahl von zentralen und peripheren Erkrankungen des Nervensystems beobachtet werden, was die Interpretation bei entsprechender Komorbidität erschwert (5, 141). Dies gilt vor allem für häufig parallel zum Schlaganfall bestehende chronisch-zerebrovaskuläre Erkrankungen, insbesondere eine ausgeprägte Mikroangiopathie (120). Auch der Einfluss des physiologischen Alterungsprozesses auf die sNfL-Spiegel sollte hierbei beachtet werden (132). Kürzlich publizierte Berichte von erhöhtem sNfL bei nachlassender Nierenfunktion machen diesen

Sachverhalt noch komplexer (142). Das Zusammenspiel all dieser Faktoren und deren Einfluss auf die sNfL-Konzentration gilt es weiter zu untersuchen.

Zuletzt sind auch gesundheitsökonomische Aspekte zu nennen. Die zum aktuellen Zeitpunkt noch sehr hohen Kosten und geringe Verbreitung der SiMoA-Technologie erschweren eine Implementierung von sNfL im klinischen Alltag. Der hier festgestellte Nutzen von sNfL, zusätzlich zu klinischen Parametern wie NIHSS und zerebraler Bildgebung, in der Outcome-Vorhersage muss auch im Kontext der hohen Kosten bewertet werden. Nichtsdestotrotz ist erfahrungsgemäß in Zukunft von einer deutlichen Reduktion der Kosten auszugehen.

Trotz der oben genannten Limitationen hat sNfL das Potential, sich als wichtiger Baustein der Schlaganfallbehandlung zu erweisen. Auf Grundlage unserer Daten kann bei Kombination von sNfL mit klinischen und radiologischen Parametern bereits 24 Stunden nach der Patientenaufnahme durch die Hinzunahme von sNfL ein deutlicher Zusatznutzen in der Vorhersage des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen erreicht werden. In Bezug auf die Letalität konnte sNfL-72h als signifikanter Prädiktor identifiziert werden. Dies könnte dazu beitragen, die Verteilung von gesundheitsmedizinischen Ressourcen zu verbessern und Patienten frühzeitig zu identifizieren, die z.B. von intensivierteren Rehabilitationsmaßnahmen profitieren könnten. Eine erste Studie, die den Zusammenhang zwischen sNfL, körperlicher Aktivität und kognitiven Abbauprozessen untersuchte, deutete in eine ähnliche Richtung (143). Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen, insbesondere Interventionsstudien, notwendig.

Des Weiteren repräsentiert die prolongierte Freisetzung von sNfL nicht nur den primären neuroaxonalen Schaden und das damit verbundene Outcome, sondern spiegelt vermutlich auch verzögerte post-ischämische Prozesse wider. Die dessen zugrunde liegenden Kaskaden wie Exzitotoxizität und Neuroinflammation sind Mittelpunkt intensiver Forschung und stellen einen Ansatzpunkt für zukünftige neuroprotektive Therapien, auch außerhalb der geläufigen Zeitfenster, dar (144, 145). In Hinblick auf diese innovativen Verfahren, könnte sNfL als Prädiktor des funktionellen Outcomes einen wichtigen Teil zur Patientenselektion beitragen.

6 Zusammenfassung

Der ischämische Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Behinderung und Mortalität (1). Auch wenn in den letzten Jahrzehnten enorme Fortschritte in der Schlaganfallforschung erzielt wurden, besteht bezüglich valider Biomarker für die Diagnostik und Prognoseabschätzung ein großes Defizit. Aus diesem Grund ist die Suche nach neuronenspezifischen Biomarkern besonders relevant, um frühzeitig prognostische Aussagen und darauf basierend gegebenenfalls Therapieentscheidungen treffen zu können.

In der vorliegenden Dissertation wurde der prädiktive Stellenwert von Serum-Neurofilament Light Chain (sNfL) in der Vorhersage des funktionellen und kognitiven Outcomes nach Thrombektomie, infolge eines Großgefäßverschlusses hirnersorgender Gefäße, untersucht. NfL stellt eine Untereinheit des axonalen Strukturproteins Neurofilament dar. Im Rahmen der neuroaxonalen Schädigung durch den Schlaganfall wird NfL in geringer Konzentration in das Serum (sNfL) freigesetzt und kann dort mittels ultrasensitiver Single Molecule Array-Technologie (SiMoA) detektiert werden (5, 7). Zu diesem Zweck erfolgten in den ersten Tagen (Baseline, 24 h, 72 h, 120 h) nach der Patientenaufnahme serielle Blutentnahmen mit Bestimmung der sNfL-Spiegel. Als klinischer Endpunkt wurde untersucht, ob mit Hilfe der sNfL-Konzentration eine Vorhersage hinsichtlich des funktionellen (mRS) und kognitiven (T-MoCA) Outcomes sowie des Überlebens nach 90 Tagen getroffen werden kann.

Als wesentliches Ergebnis dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass bereits 24 Stunden nach der Patientenaufnahme anhand der NfL-Konzentration im Serum suffiziente Aussagen hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen getroffen werden können. Darüber hinaus konnte durch den Vergleich zweier Modelle gezeigt werden, dass sNfL zusätzlich zu bereits etablierten klinischen Parametern signifikant zur Verbesserung der Outcome-Vorhersage beiträgt. Beim Vergleich der verschiedenen sNfL-Abnahmezeitpunkte konnte festgestellt werden, dass die sNfL-Konzentration im Verlauf nach dem stattgehabten Schlaganfall ansteigt und die Vorhersagekraft mit zeitlichem Abstand zum Akutereignis zunimmt. So war in der Aufnahmesituation (sNfL-BL) der prädiktive Nutzen limitiert, jedoch zeigten spätere Zeitpunkte (sNfL-24h, 72h, 120h) bereits eine gute bis sehr gute Diskriminationsfähigkeit, um das funktionelle Outcome vorherzusagen.

In Hinblick auf die Vorhersage der Letalität konnte bei Überschreiten eines sNfL-Grenzwertes eine signifikante Übersterblichkeit festgestellt werden. Dieser Zusammenhang blieb jedoch nach multivariatem Vergleich nur bestehen, wenn spätere sNfL-Abnahmezeitpunkte gewählt

wurden, da hier Faktoren wie Alter und das bereits demarkierte Infarktvolumen einen bedeutenderen Einfluss zu haben scheinen.

Hinsichtlich der Vorhersage des isolierten kognitiven Outcomes konnte für sNfL kein signifikanter prädiktiver Nutzen festgestellt werden. So zeigte sich an keinem der Abnahmezeitpunkte eine signifikante Korrelation zwischen sNfL und dem T-MoCA nach 90 Tagen. Dieses Ergebnis muss jedoch im Rahmen einer hohen Drop-Out-Rate interpretiert werden.

Abschließend ist im Kontext unserer Ergebnisse und der diskutierten Literatur zu resümieren, dass NfL einen vielversprechenden Biomarker des ischämischen Schlaganfalls darstellt, der sensitiv im Serum gemessen werden kann. Auch wenn der prädiktive Stellenwert von sNfL in der Aufnahmesituation begrenzt ist, können besonders bei Kombination von sNfL mit klinischen und radiologischen Parametern bereits früh wertvolle Aussagen hinsichtlich des Outcomes getroffen werden. Dies könnte in Zukunft genutzt werden, um Patienten frühzeitig intensivierteren Rehabilitationsmaßnahmen oder innovativen neuroprotektiven Verfahren zuzuführen. Bis zur Translation („From Bench to Bedside“) sind jedoch noch viele Fragen hinsichtlich der sNfL-Kinetik und interferierender Faktoren zu klären.

7 Literaturverzeichnis

1. Johnson CO, Nguyen, M., Roth, G. A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-58.
2. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Stroke in the United States. *Stroke*. 2013;44(8):2361-75.
3. Ringleb P. KM, Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2021.
4. Coudrey L. The Troponins. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(11):1173-80.
5. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(10):577-89.
6. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4).
7. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):1655-61.
8. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53.
9. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
10. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30(6):1174-80.
11. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, Parmar PG, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2429-37.
12. Jonsson AC, Delavaran H, Iwarsson S, Stahl A, Norrving B, Lindgren A. Functional status and patient-reported outcome 10 years after stroke: the Lund Stroke Register. *Stroke*. 2014;45(6):1784-90.
13. Yang Y, Shi YZ, Zhang N, Wang S, Ungvari GS, Ng CH, et al. The Disability Rate of 5-Year Post-Stroke and Its Correlation Factors: A National Survey in China. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165341.
14. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczyński G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019;20(1):107-34.
15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
16. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-40.
17. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*. 2017;120(3):472-95.
18. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2(Suppl 2):S325-8.

19. Löfmark U, Hammarström A. Evidence for age-dependent education-related differences in men and women with first-ever stroke. Results from a community-based incidence study in northern Sweden. *Neuroepidemiology*. 2007;28(3):135-41.
20. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *Jama*. 2006;296(24):2939-46.
21. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurology*. 2008;7(10):915-26.
22. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(1):212-27.
23. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke*. 2004;35(2):426-31.
24. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
25. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008–11. *Journal of Human Hypertension*. 2015;29(4):247-53.
26. McKenna MC, Dienel GA, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A. Energy Metabolism of the Brain. In: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL, editors. *Basic Neurochemistry (Eighth Edition)*. New York: Academic Press; 2012. p. 200-31.
27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999;22(9):391-7.
28. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral Blood Flow Threshold of Ischemic Penumbra and Infarct Core in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006;37(5):1334-9.
29. Mitsios N, Gaffney J, Kumar P, Krupinski J, Kumar S, Slevin M. Pathophysiology of acute ischaemic stroke: an analysis of common signalling mechanisms and identification of new molecular targets. *Pathobiology*. 2006;73(4):159-75.
30. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the Ischemic Penumbra. *Stroke*. 2011;42(1_suppl_1):S7-S11.
31. Saver JL. Time Is Brain-Quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
32. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002;33(11):2718-21.
33. Ringleb P, Veltkamp R, Schwab S, Bendszus M, Hacke W. Zerebrale Durchblutungsstörungen: Ischämische Infarkte. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 179-240.
34. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke*. 2017;48(2):513-9.
35. Hennerici MG, Kern R. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017.
36. Zerna C, Thomalla G, Campbell BCV, Rha JH, Hill MD. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. *Lancet*. 2018;392(10154):1247-56.
37. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *Jama*. 2004;292(15):1823-30.
38. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before

- thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355(9216):1670-4.
39. Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, Zimmer C, Gersing AS, Wunderlich S, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance. *Cerebrovasc Diseases*. 2017;43(5-6):294-304.
40. Kaesmacher J, Chaloulos-Iakovidis P, Panos L, Mordasini P, Michel P, Hajdu SD, et al. Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke Patients With Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score 0–5. *Stroke*. 2019;50(4):880-8.
41. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007;369(9558):293-8.
42. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8):708-18.
43. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
44. Hillmann S, Wiedmann S, R cker V, Berger K, Nabavi D, Bruder I, et al. Stroke unit care in germany: the german stroke registers study group (ADSR). *BMC Neurol*. 2017;17(1):49.
45. Nabavi DG, Koennecke HC, Ossenbrink M, Grau A, Busse O. [Certification criteria for stroke units in Germany : Update 2018]. *Nervenarzt*. 2019;90(4):335-42.
46. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2013(9):Cd000197.
47. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581-8.
48. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, D valos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1317-29.
49. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *Jama*. 2013;309(23):2480-8.
50. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695-703.
51. Boehringer Ingelheim Pharma. Fachinformation Actilyse®. Gelbe Liste Pharmindex. 2020.
52. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
53. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, Sadighi A, Mowla A, Wang M, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis Among Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2020;51(2):533-41.
54. Mazya MV, Lees KR, Markus R, Roine RO, Seet RC, Wahlgren N, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol*. 2013;74(2):266-74.
55. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):611-22.

56. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, et al. Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2010;41(10):2254-8.
57. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95.
58. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, Stingele R, Deuschl G, Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011;42(6):1775-7.
59. Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR, Aceves M, Sit SP, Bose A, et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: implications for intra-arterial therapy. *Stroke*. 2013;44(12):3553-6.
60. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903.
61. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20.
62. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9.
63. Gralla J, Brekenfeld C, Mordasini P, Schroth G. Mechanical Thrombolysis and Stenting in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43(1):280-5.
64. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387(10029):1723-31.
65. Ringleb PA, Veltkamp R, Hamann G, Röther J, Jansen O, Groden C. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2016;43:82-91.
66. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CBLM, Dippel DW, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1279-89.
67. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine*. 2017;378(1):11-21.
68. Knoflach M, Matosevic B, Rucker M, Furtner M, Mair A, Wille G, et al. Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*. 2012;78(4):279-85.
69. Harris C. Return to Work After Stroke. *Stroke*. 2014;45(9):e174-e6.
70. Schneider K, Heise M, Heuschmann P, Berger K. Lebens- und Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten. *Nervenheilkunde*. 2009;28(03):114-8.
71. Duncan PW, Goldstein LB, Matchar D, Divine GW, Feussner J. Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. *Stroke*. 1992;23(8):1084-9.
72. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK. Variables Associated With 7-Day, 30-Day, and 1-Year Fatality After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2008;39(8):2318-24.
73. Drozdowska BA, Singh S, Quinn TJ. Thinking About the Future: A Review of Prognostic Scales Used in Acute Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2019;10(274).
74. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, et al. The Use of Blood Biomarkers to Predict Poor Outcome After Acute Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43(1):86-91.

75. Zhong C, Zhu Z, Wang A, Xu T, Bu X, Peng H, et al. Multiple biomarkers covering distinct pathways for predicting outcomes after ischemic stroke. *Neurology*. 2019;92(4):e295.
76. Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology*. 2019;93(24):e2257.
77. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(6):915-23.
78. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18.
79. Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):248-58.
80. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):895-905.
81. Yuan A, Rao MV, Sasaki T, Chen Y, Kumar A, Veeranna, et al. Alpha-internexin is structurally and functionally associated with the neurofilament triplet proteins in the mature CNS. *J Neurosci*. 2006;26(39):10006-19.
82. Yuan A, Sasaki T, Kumar A, Peterhoff CM, Rao MV, Liem RK, et al. Peripherin is a subunit of peripheral nerve neurofilaments: implications for differential vulnerability of CNS and peripheral nervous system axons. *J Neurosci*. 2012;32(25):8501-8.
83. Križ J, Zhu Q, Julien J-P, Padjen AL. Electrophysiological properties of axons in mice lacking neurofilament subunit genes: disparity between conduction velocity and axon diameter in absence of NF-H. *Brain Research*. 2000;885(1):32-44.
84. Rao MV, Mohan PS, Kumar A, Yuan A, Montagna L, Campbell J, et al. The myosin Va head domain binds to the neurofilament-L rod and modulates endoplasmic reticulum (ER) content and distribution within axons. *PLoS One*. 2011;6(2):e17087.
85. Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, Persson LI, Wikkelsø C. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem*. 1996;67(5):2013-8.
86. Malmestrom C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*. 2003;61(12):1720-5.
87. Jonsson M, Zetterberg H, Van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman Å, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions – cross-sectional results from the LADIS study. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):377-82.
88. Skillbäck T, Farahmand B, Bartlett JW, Rosén C, Mattsson N, Nägga K, et al. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival. *Neurology*. 2014;83(21):1945.
89. Alagaratnam J, von Widekind S, De Francesco D, Underwood J, Edison P, Winston A, et al. Correlation between CSF and blood neurofilament light chain protein: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Neurology Open*. 2021;3(1):e000143.
90. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nature Biotechnology*. 2010;28(6):595-9.
91. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;4(3):200-5.
92. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
93. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7.

94. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Variability in modified Rankin scoring across a large cohort of international observers. *Stroke*. 2008;39(11):2975-9.
95. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6.
96. Dromerick AW, Edwards DF, Diringner MN. Sensitivity to changes in disability after stroke: a comparison of four scales useful in clinical trials. *J Rehabil Res Dev*. 2003;40(1):1-8.
97. Weisscher N, Vermeulen M, Roos YB, de Haan RJ. What should be defined as good outcome in stroke trials; a modified Rankin score of 0-1 or 0-2? *J Neurol*. 2008;255(6):867-74.
98. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
99. Pendlebury ST, Welch SJ, Cuthbertson FC, Mariz J, Mehta Z, Rothwell PM. Telephone assessment of cognition after transient ischemic attack and stroke: modified telephone interview of cognitive status and telephone Montreal Cognitive Assessment versus face-to-face Montreal Cognitive Assessment and neuropsychological battery. *Stroke*. 2013;44(1):227-9.
100. Wilson DH, Rissin DM, Kan CW, Fournier DR, Piech T, Campbell TG, et al. The Simoa HD-1 Analyzer: A Novel Fully Automated Digital Immunoassay Analyzer with Single-Molecule Sensitivity and Multiplexing. *J Lab Autom*. 2016;21(4):533-47.
101. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
102. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(9):1315-6.
103. Hemmert GAJ, Schons LM, Wieseke J, Schimmelpfennig H. Log-likelihood-based Pseudo-R2 in Logistic Regression: Deriving Sample-sensitive Benchmarks. *Sociological Methods & Research*. 2016;47(3):507-31.
104. Traenka C, Disanto G, Seiffge DJ, Gensicke H, Hert L, Grond-Ginsbach C, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Associated with Clinical Characteristics and Outcome in Patients with Cervical Artery Dissection. *Cerebrovascular Diseases*. 2015;40(5-6):222-7.
105. Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, Mustonen P, Pulkki K, Korhonen M, et al. Serum Neurofilament Light Chain Concentration Correlates with Infarct Volume but Not Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(8):2242-9.
106. De Marchis GM, Katan M, Barro C, Fladt J, Traenka C, Seiffge DJ, et al. Serum neurofilament light chain in patients with acute cerebrovascular events. *European Journal of Neurology*. 2018;25(3):562-8.
107. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, et al. Pathophysiology of Blood–Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*. 2020;11.
108. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, Regeniter A, Schindler C, Mehling M, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(14):1206.
109. Uher T, McComb M, Galkin S, Srpova B, Oechtering J, Barro C, et al. Neurofilament levels are associated with blood-brain barrier integrity, lymphocyte extravasation, and risk factors following the first demyelinating event in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(2):220-31.
110. Kalm M, Boström M, Sandelius Å, Eriksson Y, Ek CJ, Blennow K, et al. Serum concentrations of the axonal injury marker neurofilament light protein are not influenced by blood-brain barrier permeability. *Brain Research*. 2017;1668:12-9.

111. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien J-P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 2020;143(7):1975-98.
112. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, Weller RO, Verma A, Hawkes CA, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathologica*. 2018;136(1):139-52.
113. Szentistvanyi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984;246(6):F835-F44.
114. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):1016-24.
115. Pedersen A, Stanne TM, Nilsson S, Klasson S, Rosengren L, Holmegaard L, et al. Circulating neurofilament light in ischemic stroke: temporal profile and outcome prediction. *Journal of neurology*. 2019;266(11):2796-806.
116. Tiedt S, Duering M, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91(14):e1338-e47.
117. Gendron TF, Badi MK, Heckman MG, Jansen-West KR, Vilanilam GK, Johnson PW, et al. Plasma neurofilament light predicts mortality in patients with stroke. *Science Translational Medicine*. 2020;12(569):eaay1913.
118. DeVetten G, Coutts SB, Hill MD, Goyal M, Eesa M, O'Brien B, et al. Acute Corticospinal Tract Wallerian Degeneration Is Associated With Stroke Outcome. *Stroke*. 2010;41(4):751-6.
119. Anthony S, Cabantan D, Monsour M, Borlongan CV. Neuroinflammation, Stem Cells, and Stroke. *Stroke*. 2022;53(5):1460-72.
120. Gattringer T, Pinter D, Enzinger C, Seifert-Held T, Kneihsl M, Fandler S, et al. Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2017;89(20):2108-14.
121. Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, et al. Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Related to Small Vessel Disease Burden. *J Stroke*. 2018;20(2):228-38.
122. Barry DM, Millecamps S, Julien J-P, Garcia ML. New movements in neurofilament transport, turnover and disease. *Experimental Cell Research*. 2007;313(10):2110-20.
123. Sanchez JD, Martirosian RA, Mun KT, Chong DS, Llorente IL, Uphaus T, et al. Temporal Patterning of Neurofilament Light as a Blood-Based Biomarker for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
124. Uphaus T, Bittner S, Gröschel S, Steffen F, Muthuraman M, Wasser K, et al. NfL (Neurofilament Light Chain) Levels as a Predictive Marker for Long-Term Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50(11):3077-84.
125. Wang P, Fan J, Yuan L, Nan Y, Nan S. Serum Neurofilament Light Predicts Severity and Prognosis in Patients with Ischemic Stroke. *Neurotoxicity Research*. 2020;37(4):987-95.
126. Chen CH, Chu HJ, Hwang YT, Lin YH, Lee CW, Tang SC, et al. Plasma neurofilament light chain level predicts outcomes in stroke patients receiving endovascular thrombectomy. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):195.
127. Mohammaden MH, Haussen DC, Pisani L, Al-Bayati AR, Bianchi N, Liberato B, et al. Lack of Reperfusion Rather Than Number of Passes Defines Futility in Stroke Thrombectomy: A Matched Case-Control Study. *Stroke*. 2021;52(9):2757-63.
128. Desilles JP, Consoli A, Redjem H, Coskun O, Ciccio G, Smajda S, et al. Successful Reperfusion With Mechanical Thrombectomy Is Associated With Reduced Disability and Mortality in Patients With Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score ≤ 6 . *Stroke*. 2017;48(4):963-9.

129. Zhang J, Zhang Y, Xing S, Liang Z, Zeng J. Secondary neurodegeneration in remote regions after focal cerebral infarction: a new target for stroke management? *Stroke*. 2012;43(6):1700-5.
130. Pujol-Calderón F, Zetterberg H, Portelius E, Löwhagen Hendén P, Rentzos A, Karlsson J-E, et al. Prediction of Outcome After Endovascular Embolectomy in Anterior Circulation Stroke Using Biomarkers. *Translational Stroke Research*. 2022;13(1):65-76.
131. Zaidi SF, Aghaebrahim A, Urra X, Jumaa MA, Jankowitz B, Hammer M, et al. Final infarct volume is a stronger predictor of outcome than recanalization in patients with proximal middle cerebral artery occlusion treated with endovascular therapy. *Stroke*. 2012;43(12):3238-44.
132. Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, Voortman MM, Barro C, Leppert D, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes. *Nature Communications*. 2020;11(1):812.
133. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, Manouchehrinia A, Yaldizli Ö, Maceski A, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *The Lancet Neurology*. 2022;21(3):246-57.
134. Wang JH, Huang J, Guo FQ, Wang F, Yang S, Yu NW, et al. Circulating Neurofilament Light Predicts Cognitive Decline in Patients With Post-stroke Subjective Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:665981.
135. Peng Y, Li Q, Qin L, He Y, Luo X, Lan Y, et al. Combination of Serum Neurofilament Light Chain Levels and MRI Markers to Predict Cognitive Function in Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(3):247-55.
136. Wang Z, Wang R, Li Y, Li M, Zhang Y, Jiang L, et al. Plasma Neurofilament Light Chain as a Predictive Biomarker for Post-stroke Cognitive Impairment: A Prospective Cohort Study. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:631738.
137. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):60-7.
138. Egle M, Loubiere L, Maceski A, Kuhle J, Peters N, Markus HS. Neurofilament light chain predicts future dementia risk in cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021;92(6):582-9.
139. Fu JH, Chen YK, Chen XY, Mok V, Wong KS. Coexisting Small Vessel Disease Predicts Poor Long-Term Outcome in Stroke Patients with Intracranial Large Artery Atherosclerosis. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;30(5):433-9.
140. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Medicine*. 2017;15(1):11.
141. Huehnchen P, Schinke C, Bangemann N, Dordevic AD, Kern J, Maierhof SK, et al. Neurofilament proteins as a potential biomarker in chemotherapy-induced polyneuropathy. *JCI Insight*. 2022;7(6).
142. Polymeris AA, Helfenstein F, Benkert P, Aeschbacher S, Leppert D, Coslovsky M, et al. Renal Function and Body Mass Index Contribute to Serum Neurofilament Light Chain Levels in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Front Neurosci*. 2022;16:819010.
143. Desai P, Dhana K, DeCarli C, Wilson RS, McAninch EA, Evans DA, et al. Examination of Neurofilament Light Chain Serum Concentrations, Physical Activity, and Cognitive Decline in Older Adults. *JAMA Network Open*. 2022;5(3):e223596-e.
144. Bitar L, Uphaus T, Thalman C, Muthuraman M, Gyr L, Ji H, et al. Inhibition of the enzyme autotaxin reduces cortical excitability and ameliorates the outcome in stroke. *Science Translational Medicine*. 2022;14(641):eabk0135.
145. Savitz SI, Baron J-C, Yenari MA, Sanossian N, Fisher M. Reconsidering Neuroprotection in the Reperfusion Era. *Stroke*. 2017;48(12):3413-9.

8 Anhang

Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Klinik und Poliklinik für Neurologie
Rhein–Main-Neuronetz (rmn²)

Mainz, 11.09.2018

Patienteninformation

zum wissenschaftlichen Vorhaben mit dem Titel

„Gutenberg-Stroke-Study“

Identifizierung und Charakterisierung von Markern zur Ätiologie, zum Verlauf und zum Therapieansprechen bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Direktorin
Prof. Dr. med. F. Zipp

Leiter der Studie
Prof. Dr. med. K. Gröschel

Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
Telefon: 06131 17-7156
Telefax: 06131 17-5697
Privatsprechstunde: 06131 17-7155
www.unimedizin-mainz.de/neurologie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit dieser Patienteninformation möchten wir sie über die Gutenberg-Stroke-Studie informieren. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Die nachfolgenden Informationen sollen Ihnen Ziele und Ablauf der Studie darlegen. Bitte lesen Sie die Patienteninformation genau durch und zögern Sie nicht uns Fragen zu stellen. Fragen die während der Studie aufkommen, können Sie jederzeit dem behandelnden Arzt stellen.

Die vorliegende Studie, wurde zuvor von der zuständigen Ethikkommission begutachtet und positiv bewertet. Die Studie wird an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Studie wird organisiert, finanziert und veranlasst durch eigene Mittel der Klinik und Poliklinik für Neurologie.

In einem persönlichen Gespräch haben wir Ihnen bereits Details der vorliegenden Studie erläutert. Der nachfolgende Text soll Ihnen detaillierte Informationen über Ablauf und Ziel der Studie geben. Wir beantworten gern alle offen gebliebenen Fragen und Unklarheiten. Sie werden nach Durchsicht des Informationsmaterials ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über eine potentielle Teilnahme zu entscheiden.

Was ist das Ziel der Studie?

Die Behandlung des Schlaganfalls ist zeitkritisch. Aus diesem Grund ist eine frühe Diagnosestellung von enormer Bedeutung, um den Patienten eine geeignete Therapie anzubieten. Diese besteht aus einer starken Blutverdünnung (Thrombolyse), die evtl. bestehende Blutgerinnsel in den Gefäßen des Gehirns auflösen soll. Außerdem kann das Blutgerinnsel mit einem Katheter aus dem verstopften Gefäß entfernt werden (Thrombektomie). Diese zwei Therapie-möglichkeiten können nur innerhalb eines be-

stimmten Zeitraum nach Symptombeginn durchgeführt werden, da bei einer verspäteten Therapie das Risiko von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Himblutungen steigen kann.

Aus diesem Grund möchten wir Marker im Blut identifizieren, die uns dabei helfen Schlaganfälle von anderen Krankheiten zu unterscheiden. Außerdem sollen diese Marker dabei helfen, Therapieentscheidungen zu treffen und die Prognose bzw. eine mögliche bleibende Behinderung nach einem Schlaganfall abschätzen zu können. Außerdem spielen Immunzellen eine Rolle im Untergang von Nervengewebe nach einem Schlaganfall. Um die Rolle von Immunzellen besser zu verstehen, möchten wir die im Blut nachweisbaren Immunzellen nach einem Schlaganfall genauer charakterisieren, um hieraus zukünftig evtl. spezifische Therapien ableiten zu können.

Durch diese Untersuchungen erhoffen wir uns, eine frühzeitigere Diagnose des Schlaganfalls, eine bessere Aussage über die Prognose und damit zukünftig auch eine geeignetere Therapie auswählen zu können. Da erst Erkenntnisse in Bezug auf die oben genannten Fragen gewonnen werden müssen, werden Therapieentscheidungen in Ihrem besonderen Fall und im Rahmen der Studie nicht durch die bestimmten Blutmarker getroffen werden.

Wie ist der Ablauf der Studie?

Diese Studie wird an der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Für die Studie ist ein Zeitraum von 3 Monaten vorgesehen. In diesem Zeitraum erfolgen während ihres stationären Aufenthaltes in unserer Klinik Blutentnahmen (insgesamt maximal 90 ml). Sollte sog. Überschussmaterial von bereits gewonnenen Blutentnahmen im Rahmen der klinischen Routinebehandlung übrig geblieben sein, würden wir dies auch für die geplanten Analysen (Biomarker-Analysen und Analysen zu Immunzell-Populationen) durchzuführen. Eine klinische Nachverfolgung nach 3 Monaten erfolgt anhand eines Telefon-Interviews, das ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen wird. Rein aus studienbedingten Zwecken werden das Telefon-Interview nach 90 Tagen, die Blutentnahmen und ggf. die Nutzung von Überschussmaterial aus bereits gewonnenen Blutproben zur Biomarker-Analyse durchgeführt.

Folgende Maßnahmen werden im Rahmen der Studie durchgeführt:

Während dieser Studie werden über insgesamt 3 Monate folgende Untersuchungen durchgeführt:

- a. im Rahmen der üblichen Behandlung und Diagnostik:
 - Erhebung von Informationen zu Ihnen und Ihrer Krankheitsgeschichte (z.B. Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Ergebnisse von radiologischen Untersuchungen (CT und MRT), Vorerkrankungen und Behandlung des Schlaganfalls)
 - Körperliche und neurologische Untersuchung durch den Studienarzt, sofern die Informationen nicht der vorhandenen Dokumentation entnommen werden können
- b. Maßnahmen, die rein studienbedingt erfolgen:
 - Blutentnahme (ca. 90 ml)

Patienteninformation Version 3

Seite 3/10

Mainz, 11.09.2018

- Telefon-Interview (ca. 30 Minuten) 90 Tage nach dem Schlaganfall
- ggf. ergänzende Biomarker-Analysen aus Überschuss-Material von bereits routinemäßig-gewonnenen Blutentnahmen

Wenn möglich versuchen wir die Blutentnahme im Rahmen der routinemäßig anfallenden Blutentnahmen durchzuführen. Da dies aus logistischen Gründen nicht immer möglich sein könnte, werden ggf. zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt. Sollte bereits Blut aus routine-mäßig gewonnenen Blutentnahmen noch zur Verwertung vorhanden sein (sog. „Überschussmaterial“) werden wir dieses ebenfalls für Biomarker-Untersuchungen heranziehen.

Was geschieht mit meinen während des Vorhabens gewonnenen Proben und erhobenen Daten?

Die entnommenen Blutproben werden zentrifugiert und im Anschluss wird der Überstand tiefgekühlt in unserer Klinik gelagert. In diesem Biomaterial versuchen wir Marker für die o.g. Fragestellung zu identifizieren.

Die Weitergabe der erhobenen Daten oder Ihrer Proben an Dritte ist bei dieser Studie nicht vorgesehen. Jedes Blutröhrchen wird mit einer Codenummer versehen und somit ausschließlich in pseudonymisierter Form untersucht. Eine Zuordnung der Codenummern zu Ihrem Namen ist nur unter Zuhilfenahme eines Schlüssels durch befugte Mitarbeiter unseres Studienzentrums möglich. Personenbezogene Daten (z.B. Name, Geburtsdatum) werden getrennt von Studiendaten gespeichert.

Die Lagerung der Proben erfolgt im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie für einen Zeitraum von 15 Jahren. Die Proben werden ausschließlich zur Erforschung von der oben genannten Fragestellung verwendet.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der verantwortliche Leiter des Vorhabens und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck dieses wissenschaftlichen Vorhabens erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Geburtsdatum, Ihr Geschlecht, Ihre ethnische Zugehörigkeit, Daten zu Ihrer physischen oder psychischen Gesundheit oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an diesem Vorhaben oder bei einer der Folgeuntersuchungen erhoben wurden.

Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studien sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden. Er versieht die Studiendaten mit einer Codenummer. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Proben und Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die Mitarbeiter unseres Studienzentrums Zugriff.

Patienteninformation Version 3

Seite 4/10

Mainz, 11.09.2018

Welche Risiken gehe ich bei einer Teilnahme ein?

Durch die zusätzlichen Blutentnahmen im Rahmen der Studienteilnahme sind folgende Nebenwirkungen möglich: Es kann zu schmerzhaften Blutergüssen und Infektionen an der Einstichstelle kommen. Zudem können Thrombosen in dem zur Blutentnahme verwendeten Gefäß auftreten. Darüber hinaus können benachbarte Nerven verletzt werden. Als weitere Nebenwirkung bei der Blutabnahme kann bei einigen Personen Übelkeit und ein Blutdruckabfall, bis hin zum Bewusstseinsverlust auftreten.

Welchen persönlichen Gesundheitsnutzen könnte eine Teilnahme für mich haben?

Ein direkter persönlicher Nutzen durch die Studienteilnahme ergibt sich nicht. Dennoch ist das Ziel dieser Studie die Charakterisierung von Biomarkern, die in Zukunft die Versorgung und die Diagnose von Schlaganfallpatienten verbessern. Dies könnte zukünftig an einer Schlaganfall-erkrankten Person nützen.

Erhalte ich für die Studienteilnahme eine Aufwandsentschädigung oder eine Fahrtkostenerstattung?

Eine Aufwandsentschädigung ist in der Studie nicht vorgesehen.

Was geschieht mit den Forschungsergebnissen?

Neue Erkenntnisse, die wir durch die in dieser Studie analysierten Blut-Proben erzielen, werden nach Begutachtung und Korrektur durch andere Forscher in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Wo es angemessen sein sollte, werden die Ergebnisse ebenfalls durch Pressemitteilungen bekannt gegeben. In keiner dieser Veröffentlichung wird die Identität eines/r Studienteilnehmers/in offenbart.

Bin ich während der Teilnahme an diesem Vorhaben versichert?

Vorsorglich werden Sie darauf hingewiesen, dass eine Versicherung für nicht schuldhaft verursachte Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie auftreten können, nicht abgeschlossen wurde. Ein Versicherungsschutz besteht damit nur, wenn den Arzt oder einen anderen Mitarbeiter der Prüfstelle der Vorwurf eines schuldhaften Fehlverhaltens trifft. Zugunsten des Studienteilnehmers können dabei in bestimmten Fällen Beweiserleichterungen eintreten (Bürgerliches Gesetzbuch, § 630h: zur Beweislast bei Haftung für Aufklärungs- oder Behandlungsfehler). Wegeunfälle sind ebenfalls nicht versichert.

Für die studienbedingten Blutentnahmen besteht Versicherungsschutz über die Unfallkasse des Landes Rheinland Pfalz (Orensteinstr. 10, 56626 Andemach, Tel. 02632 960-0, Fax 0232 960-1000).

Kann ich als Schwangere an dieser Studie teilnehmen?

Wenn Sie schwanger sind, können Sie nicht an dieser Studie teilnehmen.

Was geschieht, wenn ich die Teilnahme an dieser Studie vorzeitig beenden möchte?

Patienteninformation Version 3

Seite 5/10

Mainz, 11.09.2018

Wichtig ist für Sie zu wissen, dass Sie Ihr Einverständnis jederzeit mündlich oder schriftlich ohne Angabe von Gründen widerrufen können, ohne dass hieraus Nachteile für Sie entstehen. Sie können auch jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten und gewonnen Proben widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung der Daten und Proben durchführen lassen.

Wer hat die Studie begutachtet?

Die ethischen Aspekte dieser Studie wurden von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und es wurden keine Bedenken geäußert.

An wen kann ich mich wenden, wenn ich Fragen zum Ablauf des Vorhabens habe?

Sie haben während der Teilnahme jederzeit ein Fragerecht gegenüber allen oben aufgeführten Studienärzten/-innen über alle Angelegenheiten, die diese Studie betreffen.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an einen der oben aufgeführten Ärzte/Ärztinnen, die telefonisch unter den folgenden Nummern für Sie erreichbar sind:

Prof. Dr. med. Klaus Gröschel: 06131-17-7156

Dr. med. Timo Uphaus: 06131-17-7156

Einwilligungserklärung, Version 3, 11.09.18

**Einwilligungserklärung für Patienten
zum wissenschaftlichen Vorhaben mit dem Titel
„Gutenberg-Stroke-Study“**

**Identifizierung und Charakterisierung von Markern zur Ätiologie, zum
Verlauf und zum Therapieansprechen bei Patienten mit vaskulären
Erkrankungen des zentralen Nervensystems**

Ich erkläre mich hiermit bereit an der o. g. Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass die gewonnen Proben für 15 Jahre gelagert werden. Mir ist bekannt, dass die Proben beim Widerruf der Studienteilnahme vernichtet werden.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten **gemeinsam mit meinen Biomaterialien** pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initial oder Ähnliches) erhoben, gespeichert und von Mitarbeitern der Studie ausgewertet werden. Die Daten **und Proben** werden längstens 15 Jahre gespeichert und anschließend gelöscht **bzw. vernichtet**. Die Anlage zu Informationen zur europäischen Datenschutz Grundverordnung (DSGVO), gemäß Artikel 13 ff. DSGVO, §§ 22 ff. BDSG, habe ich zur Kenntnis genommen und stimme diesen ebenfalls zu.

Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymer Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Für den Fall, dass ich die Studienteilnahme widerrufe, werden meine bereits erhobenen personenbeziehbaren Daten **und Proben** zum frühestmöglichen Zeitpunkt gelöscht **bzw. vernichtet**. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet. Für die Datenverarbeitung ist Herr Dr. med. Timo Uphaus verantwortlich.

Name und Kontaktdaten des zuständigen Datenschutzbeauftragten der Unimedizin Mainz: Milan Caspar Soesanto, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Tel. 06131-17-2806, E-Mail: Milan_Caspar.Soesanto@unimedizin-mainz.de

Darüber hinaus besteht ein Beschwerderecht beim zuständigen Landesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz, Hintere Bleiche 34, 55116 Mainz, Tel. 06131-208-2449, E-Mail: poststelle@datenschutz.rlp.de.

Sie haben das Recht, Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie), über die betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung und Löschung zu verlangen.

Ein Exemplar der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift des Patienten/der Patientin)

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Name des aufklärenden Arztes in Druckbuchstaben und Unterschrift)

Anhang 2: Case Report Form mit T-MoCA

1

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

Patient GSR 75 - _____

Sex female male

Date of birth _____ [dd/mm/yyyy]

Age _____ SAP-ID _____

1. Basic Data

Symptom onset known Yes Symptom onset: _____ [dd/mm/yyyy]
_____ [hh:mm]

No Last seen well: _____ [dd/mm/yyyy]
_____ [hh:mm]

Symptom recognition: _____ [dd/mm/yyyy]
_____ [hh:mm]

Admission weekday Mon Tue Wed Thu Fri Sat Sun

_____ [dd/mm/yyyy]

_____ [hh:mm]

Medication before admission

Antiplatelets / Anticoagulation none

- ASS
- Clopidogrel
- Aggrenox
- Marcumar
- Eliquis (Apixaban)
- Pradaxa (Dabigatran)
- Xarelto (Rivaroxaban)
- LMWH (e.g. Clexane®, Fragmin®) zur Antikoagulation

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

- None
- Lixiana (Edoxaban)

Medication comments No Yes _____

(e.g. irregular intake)

Other medication**Cardiovascular Medication**

- ACE-Inhibitors/AT1-Blocker Yes No/unknown
- β -Blocker Yes No/unknown
- Diuretics Yes No/unknown
- Ca²⁺-Antagonists Yes No/unknown
- other antihypertensive drugs Yes No/unknown

(Moxonidin, Clonidin, Urapidil, Alpha-1-Antagonists, Renin-Inhibitors, ...)

Lipid-Lowering Medication

- Statins Yes No/unknown
- Other lipid-lowering medic. Yes No/unknown

Living status before admission home nursing at home nursing home**mRS before admission**

<input type="radio"/> 0	Ohne Behinderung, keine Einschränkung im täglichen Leben
<input type="radio"/> 1	Minimale Behinderung, keine Einschränkung im täglichen Leben
<input type="radio"/> 2	Behinderung mit Einschränkung im tgl. Leben, aber unabhängig, kann gehen
<input type="radio"/> 3	Deutliche Behinderung, weitgehend unabhängig, braucht manchmal Hilfe, kann ohne Hilfe gehen
<input type="radio"/> 4	Deutliche Behinderung, weitgehend auf Hilfe angewiesen, kann nicht ohne Hilfe gehen
<input type="radio"/> 5	vollständig pflegebedürftig, bettlägerig
<input type="radio"/> 6	Tod

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

NIHSS on admission _____ [0-42]

Comorbidity none

- Arterial hypertension
- Diabetes
- Dyslipidaemia
- Atrial fibrillation
- Non smoker
- Previous smoker
- Current smoker
- Congestive heart failure
- Coronary artery disease

Blood pressure on admission ____ / ____ [syst/diast] in [mmHg]

Heart rate on admission _____ [Bpm]

Weight _____ [kg]

Height _____ [m]

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

2. Imaging**Image in the hospital with interventional treatment** yes NocCT No Yes _____ / _____ / _____ [dd/mm/yyyy]

_____ : _____ [hh:mm]

Door-to-cCT _____ [min]CT-Angiography No YesCT-Perfusion No Yes Not applicable (e.g. Basilaris-occlusion)MRI No Yes _____ / _____ / _____ [dd/mm/yyyy]

_____ : _____ [hh:mm]

MR-Angiography No YesMR-Perfusion No Yes**Side of infarction**

- Right
- Left
- Bilateral
- Not applicable (e.g. Basilaris occlusion)

Territory of infarction

- Anterior cerebral artery
- Middle cerebral artery
- Posterior cerebral artery
- Brainstem
- Cerebellum
- Other: _____

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

ASPECTS assessed on

- cCT
- MRI
- Not applicable (e.g. Basilaris occlusion)
- cCT- Perfusion

ASPECTS **Score:** _____ [1 – 10] not applicable

ASPECTS Score

- C- Caudate
- I- Insular ribbon
- IC- Internal Capsule
- L- Lentiform nucleus
- M1- Anterior MCA cortex
- M2- MCA cortex lateral to the insular ribbon
- M3- Posterior MCA cortex
- M4- Anterior MCA superior territory
- M5- Lateral MCA superior territory
- M6- Posterior MCA superior territory

ASPECTS Score = /10

Occluded vessel

- A. cerebri anterior
- A. cerebri media, M1 proximal
- A. cerebri media, M1 distal
- A. cerebri media, M2
- A. cerebri posterior
- A. carotis interna, intracranial (carotid-T-occlusion)
- A. carotis interna, intracranial (no carotid-T-occlusion)
- A. vertebralis
- A. basilaris
- A. carotis interna, extracranial

Side of vessel occlusion

- Left
- Right
- Bilateral

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

- Not applicable (e.g. Basilaris occlusion)

Vessel occlusion TIC1 (at time of initial brain scan)

TIC1-Score: _____ [0, 1, 2a, 2b, 3] not applicable

- **TIC1 0: No Perfusion.** No antegrade flow beyond the point of occlusion.
- **TIC1 1: Penetration With Minimal Perfusion.** The contrast material passes beyond the area of obstruction but fails to opacify the entire cerebral bed distal to the obstruction for the duration of the angiographic run.
- **TIC1 2a: Only partial filling (<2/3)** of the entire vascular territory is visualized.
- **TIC1 2b:** Complete filling of all of the expected vascular territory is visualized, but the **filling is slower than normal.**
- **TIC1 3: Complete Perfusion.** Antegrade flow into the bed distal to the obstruction occurs as promptly as into the obstruction and clearance of contrast material from the involved bed is as rapid as from an uninvolved other bed of the same vessel or the opposite cerebral artery.

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

3. Acute Stroke Treatment**IV-tPA (Lysis)**

IV-thrombolysis No exclusion criteria _____
 Yes _____ : _____ [hh:mm]
Symptom-Onset-Lysis _____ [min]
Door-to-Needle _____ [min]

IV-tPA dosis 0,9 reduced _____ [mg/kgKG] total _____ [mg]
IV-tPA – on site No Yes

ThrombectomyEndovasc. Treatm. No YesPrimary admission at the hospital with interventional treatment No YesShip No YesET completed Yes No Comments: _____Primary admission at the hospital with interventional treatment No Yes**IV-tPA dosis stopped before intervention**

- Yes
 - IV-tPA dosis [0.9 mg/kgKG] totally given: _____ [mg]
- No
- No iv-thrombolysis before intervention

Arrival angio suite at time _____ : _____ [hh:mm]

Anesthesia

- General anesthesia
- Conscious sedation with local anesthesia
- Beginning with local anesthesia change to general anesthesia

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

Groin puncture, time _____ : _____ [hh:mm]

Symptom-Onset-groin puncture _____ [min]

Time of first passage _____ : _____ [hh:mm]

(first stent retriever deployment of first distal aspiration)

Time of flow restoration _____ : _____ [hh:mm]

(First TICl 2B/3 or best recanalisation TICl 1-2a)

Side of vessel occlusion

- Left
- Right
- Bilateral
- Not applicable (e.g. Basilaris occlusion)

Vessel occlusion TICl (at the beginning of angiography)TICl-Score: _____ [0, 1, 2a, 2b, 3] not applicable**Location of occlusion**

- A. cerebri anterior
- A. cerebri media, M1 proximal
- A. cerebri media, M1 distal
- A. cerebri media, M2
- A. cerebri posterior
- A. carotis interna, intracranial (carotid-T-occlusion)
- A. carotis interna, intracranial (no carotid-T-occlusion)
- A. vertebralis
- A. basilaris
- A. carotis interna, extracranial

ACI Stenosis (>70% ipsilateral to intracranial vessel occlusion) No YesAcute treatment of ACI-Stenosis extracr. with stent or PTA No Yes

- PTA only before intracranial therapy
- STENT only before intracranial therapy

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

- PTA + Stent before intracranial therapy
- PTA only after intracranial therapy
- PTA + Stent after intracranial therapy
- STENT only after intracranial therapy
- Other _____

Device

- Solitaire 4/20
- Solitaire 6/30
- Trevo 3/20
- Trevo 4/20
- ERIC 3/15
- ERIC 6/44
- Preset 4x20
- Preset 6x30
- Aperio 4,5x30
- Sofia 5F
- Sofia 6F (Plus)
- Trevo 4/30
- Other _____

Number of passages _____

Other endovasc. treatment (rescue procedures, e.g.: intracranial PTA (without stent); permanent intracranial stent (due to preexisting stenosis or intraproc. dissection; extracranial stent (due to intraproc. dissection); intraarterial drug application via microcatheter)

No Yes _____

Medication used ia No Yes _____

Additional heparin Bolus given? No Yes _____

Heparin Bolus [units] _____

TICI at final DSA

TICI-Score: _____ [0, 1, 2a, 2b, 3] not applicable

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

Adverse events none

- Presence of vasospasm
 - Evidence of clot migration or embolization
 - Dissection / perforations
 - Device deficiencies / malfunction
 - Stroke
 - Intracerebral bleeding
 - Neurological deficit, transient
 - Neurological deficit, persistent
 - Other
-

Specification of adverse events**Procedural complications** no yes

- periprocedural dissection (not flow-relevant)
- periprocedural dissection (flow-relevant)
- ICH
- SAH
- thrombembolic complications
- reocclusion of treated vessel

Clinical Worsening due to periprocedural complications?

 no yes unknown

Death due to procedural complications?

 no yes unknown

ECASS-classification of ICH

 HI 1 HI 2 PH 1 PH 2 not measurable n.a.

Clinical worsening due to ICH?

 no yes unknown n.a.NIHSS-Worsening ≥ 4 ? no yes unknown

New cerebrovascular event after intervention

 no minor stroke major stroke

Vessel territory of new cerebrovascular event

 treated territory other territory n.a.**ECASS-Classification of Hemorrhage**

Haemorrhagic infarction 1 (HI I):

small petechiae along the margins of the infarct

Haemorrhagic infarction 2 (HI II):

confluent petechiae within the infarcted area but no space-occupying effect

Parenchymal haemorrhage 1 (PH I):

blood clots in 30% or less of the infarcted area with some slight space-occupying effect

Parenchymal haemorrhage 2 (PH II):

blood clots in more than 30% of the infarcted area with substantial space-occupying effect

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

4. 24h follow-up

mRS 24h FU

<input type="radio"/> 0	Ohne Behinderung, keine Einschränkung im täglichen Leben
<input type="radio"/> 1	Minimale Behinderung, keine Einschränkung im täglichen Leben
<input type="radio"/> 2	Behinderung mit Einschränkung im tgl. Leben, aber unabhängig, kann gehen
<input type="radio"/> 3	Deutliche Behinderung, weitgehend unabhängig, braucht manchmal Hilfe, kann gehen
<input type="radio"/> 4	Deutliche Behinderung, weitgehend auf Hilfe angewiesen, kann nicht gehen
<input type="radio"/> 5	vollständig pflegebedürftig, bettlägerig
<input type="radio"/> 6	Tod

NIHSS 24h FU _____ [0-42]

Follow-Up cCT No Yes _____ [dd/mm/yyyy]

_____ : _____ [hh:mm]

Follow-Up cMRT No Yes _____ [dd/mm/yyyy]

_____ : _____ [hh:mm]

Adverse events

 none

- Intracranial hemorrhage
- Recurrent stroke (of any territory)
- Groin pseudo aneurysm
- Groin haematoma
- Myocardial infarction
- Malignant middle cerebral artery infarction
- Other _____

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

5. Discharge

Length of stay _____ [days]

Transfer

- Home
- Neurorehabilitation
- Nursing home
- Hospital

mRS discharge 0 1 2 3 4 5 6

NIHSS discharge _____ [0-42]

TOAST - aetiology

- Large-artery atherosclerosis (embolus / thrombosis)
- Cardioembolism
- Small-vessel occlusion
- Dissection
- Stroke of other determined aetiology, namely _____
- Stroke of undetermined aetiology

Adverse events none

- Recurrent stroke (of any territory)
- Intracranial hemorrhage
 - ECASS-classification: _____
- Myocardial infarction
- Groin haematoma
- Groin pseudo aneurysm
- Malignant middle cerebral artery infarction
- Other
- Hemicraniectomy

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

6. 90 days Follow up

Date of FU _____ [dd/mm/yyyy]

mRS discharge 0 1 2 3 4 5 6**EQ5D****EQ5D Mobility**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

EQ5D Self Care

- Ich habe keine Probleme für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

EQ5D Usual activities

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

EQ5D Pain / Discomfort

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

EQ5D Anxiety / Depression

- Ich bin nicht ängstlich oder depimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Adverse events

- Recurrent stroke
- Intracranial bleeding

German Stroke Registry – Center 75 – Mainz - CRF

- Myocardial infarction
- Other _____

MoCA _____ [0-22]

Living Status (day 90)

- Home
- Nursing home
- Nursing at home
- Semi-residential Rehabilitation
- Residential Rehabilitation
- Hospital
- Dead

Activity / employment before stroke (event; which was qualifying for the initial registration)

- Employed
- Student
- House wife / husband
- Signed off sick
- Retirement

Activity employment day 90

- Employed
- Student
- House wife / husband
- Signed off sick
- Retirement

Ongoing rehabilitation (during the last 30 days)

- No
- Physiotherapy
- Logopaedics
- Occupational therapy (ergotherapie)
- Neuropsychology

NAME :
 Ausbildung :
 Geschlecht :
 Geburtsdatum :
 DATUM :

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
		Würfel nachzeichnen []	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte) []	[]	[]	[] Kontur Zahlen Zeiger ___/5	
BENENNEN							
			[]	[]	[]	___/3	
GEDÄCHTNIS							
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)	1. Versuch 2. Versuch	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Keine Punkte
AUFMERKSAMKEIT							
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)	In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2	
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern	[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAAB					___/1	
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3 <small>4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P. 2 oder 3 korrekt: 2 P. 1 korrekt: 1 P. 0 korrekt: 0 P.</small>		
SPRACHE							
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []						___/2	
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)						___/1	
ABSTRAKTION							
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal						___/2	
ERINNERUNG							
Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT []	SAMT []	KIRCHE []	TULPE []	ROT []	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	___/5
Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl	[]	[]	[]	[]	[]		
ORIENTIERUNG							
	[] Datum	[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	___/6
© Z. Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper						Normal ≥ 26 / 30	TOTAL ___/30 + 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung
www.mocatest.org Untersucher: _____							

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf

