

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

Bedeutung neuroaxonaler Marker in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls

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

André Dominic Lucas  
aus Saarbrücken

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

05.10.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1 Epidemiologie und klinische Relevanz des ischämischen Schlaganfalls .....	- 1 -
1.2 Pathophysiologie .....	- 1 -
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren .....	- 2 -
1.4 Symptomatik .....	- 3 -
1.5 Diagnostik .....	- 3 -
1.6 Therapie .....	- 5 -
1.7 Nachsorge .....	- 6 -
1.8 Neurofilament Leichtketten als Biomarker in der Schlaganfallbehandlung .....	- 7 -
<b>2. Ziele der Dissertation</b> .....	<b>- 10 -</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>- 11 -</b>
3.1 Studiendesign .....	- 11 -
3.2 Datenerhebung .....	- 11 -
3.2.1 Zeitlicher Ablauf der Akutbehandlung und der Datenerhebung .....	- 11 -
3.2.2 CRF und Follow Up .....	- 13 -
3.2.3 Analyse der Blutproben und Simoa-Verfahren .....	- 14 -
3.2.4 Auswertung der zerebralen Bildgebung .....	- 15 -
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>- 18 -</b>
4.1 Dynamik der sNfL-Werte im zeitlichen Verlauf nach stattgehabtem Schlaganfall .....	- 22 -
4.2 Auswirkungen einer Lysetherapie auf die sNfL-Spiegel .....	- 24 -
4.3 Auswirkungen der prä- und intrahospitalen Zeiten in der Akutsituation auf das Biomarkerlevel .....	- 28 -
4.4 Zusammenhang zwischen sNfL-Spiegeln und Infarktvolumen im CCT .....	- 31 -
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>- 36 -</b>
5.1 Dynamik von sNfL und Bedeutung als Marker für neuroaxonalen Schaden .....	- 36 -
5.2 sNfL-Messungen zeigen einen Vorteil der Kombination von intravenöser Lysetherapie mit mechanischer Thrombektomie an .....	- 38 -
5.3 Lange prähospitalen Zeiten gehen mit erhöhten sNfL-Spiegeln einher .....	- 40 -
5.4 sNfL-Werte als prädiktiver Marker für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT .....	- 43 -
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>- 46 -</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>- 47 -</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>- 52 -</b>
<b>9. Tabellarischer Lebenslauf</b> .....	<b>- 53 -</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior – anterior cerebral artery
ANOVA	Analysis of variance
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score
AUC	Area under the Curve
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
CCT	(Craniale) Computertomographie
CI	Konfidenzintervall
CMRT	(Craniale) Magnetresonanztomographie
CRF	Case Report Form
CTA	CT-Angiographie
CTP	CT-Perfusion
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EQ5D	EuroQol-5D
ESUS	Embolic Stroke of undetermined source
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FU	Follow Up
GSR	German Stroke Registry
GSS	Gutenberg Stroke Study
ICA	Arteria carotis interna – internal carotid artery
ICB	Intracerebrale Blutung

ICP	Intracranieller Druck
IQR	Interquartilsabstand
MCA	Arteria cerebri media – middle cerebral artery
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MTT	Mean Transit Time
NF	Neurofilament
NIHSS	National Institutes Health Stroke Scale
OR	Odds Ratio
PCA	Arteria cerebri posterior – posterior cerebral artery
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
RCT	Randomized Controlled Trial
ROC	Receiver Operating Characteristics
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase)
SAB	Subarachnoidalblutung
SiMoA	Single Molecule Array
sNFL	Neurofilament Light Chain im Serum
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TICI	Thrombolysis in Cerebral Infarction
T-MoCA	Telephone – Montreal Cognitive Assessment
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UM	Universitätsmedizin
VHF	Vorhofflimmern

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Patientencharakteristika
Tabelle 2	Vergleich der Patientencharakteristika mit und ohne Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation
Tabelle 3	Infarkt volumen, prä- und intrahospitale Zeiten und deren Auswirkungen auf das Biomarkerlevel
Tabelle 4	Risikofaktoren für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT
Tabelle 5	Vorhersagewert der sNfL-Spiegel für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Zeitlicher Ablauf der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls in der Universitätsmedizin Mainz
Abbildung 2	Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung
Abbildung 3	Funktionsweise Single Molecule Assay – Firma Quanterix®
Abbildung 4	Flowchart Einschluss Patientenkollektiv
Abbildung 5	Zeitlicher Verlauf von sNfL von BL bis Tag 9
Abbildung 6	Zeitlicher Verlauf von sNfL im Vergleich „Early“ versus „Late“
Abbildung 7	Höhe der sNfL-Spiegel über den stationären Verlauf bei Patienten ohne und mit Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation
Abbildung 8	Höhe der sNfL-Spiegel über den stationären Verlauf bei Patienten ohne und mit Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation („Early“ versus „Late“)
Abbildung 9	„unklarer Symptombeginn“ versus „Symptombeginn bekannt“ und Infarktvolumen [mm <sup>3</sup> ] im Kontroll-CCT
Abbildung 10	„unklarer Symptombeginn“ versus „Symptombeginn bekannt“ und sNfL [pg/ml] an Tag 5
Abbildung 11	Anova mit Messwiederholung: „keine Demarkation“ versus „demarkierter Infarkt“
Abbildung 12	Zusammenhang von Flusswiederherstellung und Infarktvolumen in mm <sup>3</sup>
Abbildung 13	Korrelation von sNfL an Tag 1 und Infarktvolumen im 24h-CCT
Abbildung 14	Korrelation von sNfL-Quotient d1/BL und Infarktvolumen im 24h-CCT
Abbildung 15	ROC-Kurve: Vorhersagewert der sNfL-Spiegel für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT
Abbildung 16	Optimaler Zeitablauf einer Schlaganfallbehandlung

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen miteingeschlossen.

# 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und klinische Relevanz des ischämischen Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall ist mit weltweit über 13 Millionen Fällen jährlich die zweithäufigste Todesursache, sowie der führende Grund für eine Behinderung und Pflegebedürftigkeit im Alter (1, 2). In Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 250/100.000 Einwohner. Im Jahr 2017 verstarben 55.000 Menschen in Deutschland an einem Schlaganfall (1, 3). Damit ist der Schlaganfall ein häufiges Krankheitsbild, das mit enormen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht. Dies führt sowohl bei den Betroffenen selbst, als auch bei deren Angehörigen zu großen Belastungen und spiegelt die große Relevanz dieses Krankheitsbildes wider. Weiterhin entsteht durch ischämische Schlaganfälle eine immense sozioökonomische Belastung durch hohe Folge-Behandlungskosten und eine drohende langjährige Pflegebedürftigkeit der Patienten (2, 3, 4, 5).

### 1.2 Pathophysiologie

Der Begriff „Schlaganfall“ bezeichnet die akute Schädigung von Hirnarealen, die entweder infolge eines Gefäßverschlusses oder durch eine Hirnblutung entsteht. Der „ischämische Schlaganfall“ ist definiert als ein akut auftretendes neurologisches Defizit, welches durch den Verschluss einer das Gehirn versorgenden Arterie ausgelöst wird. 85% aller Schlaganfälle sind ischämisch bedingt und auf eine cerebrale Minderperfusion zurückzuführen (1). In Abgrenzung dazu sind 15% der Schlaganfälle hämorrhagisch bedingt und werden durch eine intracranielle Blutung ausgelöst.

Pathophysiologisch führt eine reduzierte arterielle Blutzufuhr zu einer Minderversorgung der Neurone mit Sauerstoff und Glukose, was zu einem Zellstress und schließlich zu einem Absterben des Gewebes führt (6). Es kommt zu einer Permeabilitätssteigerung der Zellmembran und dem Austritt von Zytoplasma in den Extrazellularraum. Dies geht mit einer lokalen Entzündungsreaktion, einer Störung der Homöostase, einer Ödembildung und einer Azidose einher, die zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und oxidativem Stress führen. Durch Infiltration von Leukozyten, der Ausschüttung von Zytokinen und einer Komplementaktivierung verstärkt sich die lokale Entzündungsreaktion (6, 7).

Hämorrhagisch bedingte Schlaganfälle entstehen durch die Ruptur von intracraniellen Gefäßen. Man unterscheidet u.a. zwischen intracerebralen Blutungen in das Hirnparenchym (ICB) und Subarachnoidalblutungen (SAB) in den Subarachnoidalraum. Die wichtigsten



## 1. Einleitung

---

Ursachen für intracerebrale Blutungen sind häufig die arterielle Hypertonie, die zu einer Gefäßruptur durch eine Lipohyalinose der arteriellen Gefäßwand führen kann. Daneben kann die Blutung auch iatrogen begünstigt durch den Gebrauch von Vitamin-K-Antagonisten oder Direkten Oraln Antikoagulantien (DOAKs), sowie den therapeutischen Einsatz von Thrombolytika, die die Gerinnbarkeit des Blutes herabsetzen, ausgelöst werden (6). Subarachnoidalblutungen entstehen durch die Ruptur von arteriellen Aneurysmen intrakranieller Gefäße z.B. des Circulus arteriosus Willisii, seltener auch durch eine externe Gewalteinwirkung im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas, hier kann es auch durch eine Schädelfraktur begünstigt zu epiduralen Blutungen kommen (6, 8). In seltenen Fällen können auch venöse Blutungen (meistens subdural lokalisiert) auftreten, entstanden durch ein akutes Trauma, durch die o.a. iatrogenen Ursachen oder sekundär bei Verlegung des venösen Blutabflusses (z.B. Sinus- und/oder Hirnvenenthrombose) (9).

Von einem Schlaganfall abzugrenzen ist die transitorisch ischämische Attacke (TIA), die durch eine vorübergehende neurologische Funktionsstörung (maximal 24 Stunden - die meisten TIAs dauern wenige Minuten an) ohne den Nachweis einer cerebralen Ischämie bzw. strukturellen Schädigung in der bildgebenden Diagnostik gekennzeichnet ist. 20% aller Schlaganfallpatienten erleiden in den Tagen und Wochen vor einem manifesten ischämischen Schlaganfall eine TIA. Bis zu 80% der darauffolgenden Infarkte wären nach Coutts et al. durch den Beginn einer geeigneten Sekundärprophylaxe nach einer TIA vermeidbar (10), sodass der TIA eine große klinische Bedeutung zukommt, auch wenn die Patienten sich meist gesund fühlen und die Symptome nach wenigen Minuten schon wieder vorüber sind.

### 1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Ätiologisch lässt sich der ischämische Schlaganfall anhand der TOAST-Klassifikation einteilen. Dabei wird klinisch zwischen einer Makroangiopathie, einer Mikroangiopathie, einer kardialen Embolie, „anderen Ätiologien“ und „unklarer Ätiologie“ als Ursache des Infarktes unterschieden. Die Ursache des Schlaganfalls spielt in der Nachsorge und Sekundärprophylaxe eine entscheidende Rolle für die Behandlung des Patienten (11, 12, 13).

Ischämische Schlaganfälle werden durch eine Reihe von Risikofaktoren begünstigt. Man unterscheidet zwischen beeinflussbaren und nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu den nicht-beeinflussbaren Risikofaktoren zählen das zunehmende Alter, männliches Geschlecht, Ethnizität und eine genetische Disposition (14). Demgegenüber stehen die potentiell beeinflussbaren Risikofaktoren. Zu nennen sind hier die arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Stenosen der Arteria carotis, sog. Lifestyle-Faktoren

## 1. Einleitung

---

(z.B. Übergewicht, Bewegungsmangel und Nikotinkonsum „Rauchen“) sowie psychosoziale Belastungsfaktoren (1, 12, 14, 15, 16).

Nach einer Analyse von Diener et. al. aus dem Jahr 2020 sind bis zu 90% aller Schlaganfälle durch potentiell beeinflussbare Risikofaktoren verursacht, so dass sich hier großes Potential in der Primärprophylaxe ergibt. Dabei stehen neben der Behandlung von arteriellem Bluthochdruck und Diabetes mellitus auch „Lifestyle-Faktoren“ wie eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität, sowie Nikotin- und Alkoholabstinenz im Vordergrund (17).

### 1.4 Symptomatik

Leitsymptom des ischämischen Schlaganfalls ist ein akut aufgetretenes neurologisches Defizit, das sich einem bestimmten arteriellen Versorgungsgebiet zuordnen lässt. Klassisch treten Hemiparesen, Hemihypästhesien, Sprach- oder Sehstörungen sowie Bewusstseinsstörungen auf (18, 19). Die Klinik des ischämischen Schlaganfalls kann aber auch unspezifisch sein und sich mit Schwindel und/oder Kopfschmerzen präsentieren. 85% der ischämischen Schlaganfälle betreffen das „vordere“ Stromgebiet der Arteria carotis und hier v.a. die Arteria cerebri media (MCA). Ein geringerer Anteil der Schlaganfälle betrifft das „hintere“ Stromgebiet der Arteria basilaris und Arteria cerebri posterior (PCA) und zeigt sich klinisch v.a. durch fluktuierende Vigilanzminderung, Sehstörungen, Schwindel oder Dysarthrie (20). Aufgrund einer Beteiligung des Hirnstamms ist die Prognose von Infarkten der A. basilaris meist schlechter und geht mit einer hohen Mortalität einher (21).

### 1.5 Diagnostik

Neben der neurologischen Untersuchung spielt auch die Anamneseerhebung eine wichtige Rolle. Wichtig sind der Symptombeginn oder im Falle eines „Wake-up-Stroke“ der Zeitpunkt, zu dem der Patient zuletzt keine Symptome zeigte („zuletzt unauffällig“). Weiterhin sollten die Medikamentenanamnese, sowie mögliche Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse eruiert werden. Hierzu zählen u.a. eine intracranielle Blutung oder ein schweres Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte, eine unkontrollierte arterielle Hypertonie >185/110 mmHg, die Einnahme von DOAKs oder Vitamin-K-Antagonisten mit einem INR >1,7, ein Schlaganfall innerhalb der letzten drei Monate, oder ein ausgedehnter Infarkt mit einem NIHSS >25 (s.u.) (22). Der FAST-Test („Face, Arms, Speech, Time“) kann im Vorfeld eine schnelle

## 1. Einleitung

---

Orientierung zu wesentlichen neurologischen Defiziten liefern und hilft dem Rettungsdienstpersonal, einen möglichen Schlaganfall zu identifizieren. Eine Blutzuckerbestimmung sollte bereits vor Aufnahme in das Krankenhaus vor Ort erfolgen, um eine Hypoglykämie als mögliche Ursache für neurologische Symptome auszuschließen (18, 23). Im Rahmen der externen Primärversorgung wird ein Monitoring der Vitalparameter durchgeführt und eine schnelle Einweisung in ein Krankenhaus mit einer Stroke Unit durchgeführt (18). Eine Einschätzung der Schwere des neurologischen Defizites kann nach Einlieferung in das Krankenhaus mit Hilfe der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), einem Scoring-System zur Beurteilung des Schlaganfallausmaßes, erhoben werden (19, 23).

Nach Aufnahme in einem Krankenhaus mit Stroke Unit sollte bei V.a. auf einen Schlaganfall innerhalb von 20 min (door-to-imaging-time) eine cerebrale Bildgebung (z.B. ein nativ-CCT) durchgeführt werden, um einen ischämischen von einem hämorrhagischen Schlaganfall abzugrenzen (20, 21, 23). Unter Umständen kann auch bereits in einem nativ-CCT anhand des ASPECTS-Scores (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score) die Ausdehnung eines ischämischen Mediainfarktes abgeschätzt werden (24, 25).

Eine Gefäßdarstellung (CT-Angiographie (CTA)) kann an die nativ-Bildgebung angeschlossen werden, um den Verschluss einer hirnzuführenden Arterie nachzuweisen, der eine Voraussetzung für die Durchführung einer mechanischen Thrombektomie, also der Wiedereröffnung der thrombosierten Arterie mittels eines Katheters, darstellt. Außerdem kann eine Perfusionsbildgebung (CT-Perfusion (CTP)) durchgeführt werden, um die Ausdehnung der Ischämie und die Größe des „Tissue at risk“ (Penumbra) zu bestimmen. Dazu werden Parameter wie z.B. der cerebrale Blutfluss (CBF), das cerebrale Blutvolumen (CBV) und die sogenannte Mean Transit Time (MTT) ermittelt (23, 26).

Die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) ist prinzipiell auch in der Lage die o.g. Darstellungen ohne eine Strahlenbelastung zu realisieren. Der Vorteil hierbei ist, dass sich hier mitunter ein ischämischer Infarkt schon nachweisen lässt, der in der CT-Bildgebung noch nicht nachweisbar gewesen wäre. Allerdings ist das MRT in der Akutdiagnostik weniger verbreitet, da die Durchführung komplizierter (Lagerung des Patienten, Monitoring der Vitalparameter erschwert, Untersuchungszeit mitunter länger) als die CT-Diagnostik ist und in der Akutsituation eine zeitnahe Diagnose für eine frühzeitige Behandlung von elementarer Wichtigkeit ist (19).

## 1. Einleitung

---

### 1.6 Therapie

Der akute ischämische Schlaganfall und die Transitorische Ischämische Attacke (TIA) sind medizinische Notfälle und sollten unverzüglich behandelt werden (18).

Die ECASS-III-Studie konnte zeigen, dass nach Ausschluss einer intracraniellen Blutung in der Bildgebung innerhalb eines Zeitfensters von bis zu 4,5 Stunden nach Symptombeginn eine systemische Lysetherapie mit rt-PA (rekombinanter Plasminogen-Aktivator) in einer Dosierung von 0,9 mg/kgKG erfolgen sollte, sofern keine Kontraindikationen für diese thrombolytische Therapie vorliegen (19, 27). Das dazu verwendete Medikament Alteplase wird zu 10% als Bolus und zu 90% als Infusion über 60 Minuten hinweg appliziert (18, 27, 28). Im Falle eines bildgebenden relevanten „Mismatches“, also einer ausgeprägten Differenz zwischen vermutetem Infarktkern und „Tissue at risk“, oder auch beim Nachweis eines FLAIR-DWI-Mismatch in der MRT-Bildgebung bei Patienten mit einem „Wake-up Stroke“, kann die Lysetherapie individuell auch außerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters nach Symptombeginn durchgeführt werden (19, 27, 29).

Im Anschluss an eine Lysetherapie sollte im Falle des Nachweises eines Großgefäßverschlusses (z.B. A. carotis interna, A. cerebri media, A. cerebri anterior) weiterhin eine interventionelle Therapie mittels mechanischer Thrombektomie angeschlossen werden (18, 30, 31). Falls eine Lysetherapie kontraindiziert ist, ist die alleinige mechanische Thrombektomie die Therapie der Wahl (19). Dabei wird mit einem Stentretreiver-System Thrombusmaterial aus der betroffenen Arterie gelöst und über einen Führungskatheter aspiriert. Eine mechanische Thrombektomie sollte spätestens innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden. In bestimmten Situationen (z.B. großes „Mismatch“) kann eine interventionelle Therapie mittels mechanischer Thrombektomie aber auch bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38).

Im Falle, dass die erstversorgende Klinik nicht über die Möglichkeit einer interventionellen Therapie verfügt, sollte im erstversorgenden Akutkrankenhaus nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Lysetherapie begonnen werden und eine unmittelbare Verlegung in ein Zentrum mit Interventionsmöglichkeit erfolgen (sog. Bridging-Konzept) (18, 19).

Die Therapie des ischämischen Schlaganfalls muss in einem engen zeitlichen Fenster erfolgen, um den neuronalen Schaden möglichst gering zu halten („Time is brain“) (18, 39). Hierzu wurden als Qualitätsstandard international Prozesszeiten etabliert, die bei mindestens 50% der behandelten Patienten erreicht werden sollten: Zwischen Symptombeginn und Start der systemischen Lysetherapie sollten nicht mehr als 60 Minuten („door-to-needle“), bis zur Leistenpunktion einer folgenden Thrombektomie nicht mehr als 90 Minuten („door-to-groin“)

## 1. Einleitung

---

und zwischen Leistenpunktion und Flusswiederherstellung nicht mehr als 30 Minuten vergehen, um ein bestmögliches Outcome des Patienten zu gewährleisten. Das Reperfusionsergebnis sollte bei >75% der Fälle bei TICI-Stadium TICI 2b oder 3 nach mechanischer Thrombektomie liegen (19, 40). „TICI“ steht dabei für „thrombolysis in cerebral infarction“ und wird als Score für die Wiederherstellung der arteriellen Blutzufuhr nach einem ischämischen Schlaganfall verwendet.

### 1.7 Nachsorge

Initial sollte ein Patient nach einem akuten ischämischen Schlaganfall auf einer spezialisierten Stroke Unit überwacht werden, um Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, eine rasche ätiologische Abklärung durchzuführen und individuelle Sekundärprophylaxe zu initiieren. Allein die Überwachung und Behandlung auf einer Stroke Unit kann die Mortalität, im Vergleich zu einer Behandlung auf einer „normalen“ Station, nach einem Schlaganfall um 29% senken (19, 41).

Grundlage für eine zielgerichtete Sekundärprophylaxe ist die ätiologische Einordnung des Schlaganfalls. Hierzu steht z.B. die TOAST-Klassifikation zur Verfügung (s.o.). Neben einer Labordiagnostik (Blutbild, Gerinnungsparameter, Blutzucker, Lipidprofil) ist hier eine Darstellung der hirnzuführenden Arterien mittels Sonographie, eine kardiale Diagnostik inklusive Langzeit-EKG bzw. RR-Messung und bei vermuteter kardialer Genese eine transthorakale bzw. transösophageale Echokardiographie notwendig (42). Im Rahmen der individuellen Sekundärprävention sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren eingestellt werden, damit ein erneutes ischämisches Ereignis verhindert werden kann (43). Perspektivisch sollte der Blutdruck auf Werte unter 140/90 mmHg eingestellt werden, eine orale Antikoagulation sollte bei Vorhofflimmern und erhöhtem CHA2DS2-VASc-Score eingeleitet werden und Statine zur LDL-Senkung und Nutzung der pleiotropen Effekte eingesetzt werden. Darüber hinaus sollten die Patienten zu einer Lifestyle-Modifikation angehalten werden, die regelmäßige körperliche Bewegung, einen Nikotinverzicht und eine ggf. notwendige Ernährungsumstellung beinhaltet (17, 43, 44, 45, 46). Weiterhin sollte eine lebenslange Einnahme von einem Thrombozytenfunktionshemmer erfolgen, wenn sich keine anderweitige Indikation für eine orale Antikoagulation ergeben hat. Sollte es sich um eine kardioembolische Ursache des Schlaganfalls handeln, der bei jüngeren Patienten durch ein persistierendes Foramen ovale (PFO) ausgelöst sein könnte, kann ein Verschluss des PFOs geprüft werden (47).

Eine Frührehabilitation wirkt sich positiv auf den Behandlungsverlauf aus und hilft den Patienten zu einer erneuten Teilhabe am täglichen Leben. Der Einsatz eines multidisziplinären

## 1. Einleitung

---

Teams aus Ärzten, Krankenpflegern, Physiotherapeuten, Logopäden, Psychologen, Seelsorgern u.v.a. ist dabei essenziell, um ein gutes funktionelles Outcome des Patienten erreichen zu können (48, 49).

### 1.8 Neurofilament Leichtketten als Biomarker in der Schlaganfallbehandlung

Der durch einen ischämischen Schlaganfall hervorgerufene neuroaxonale Schaden ist eine der wichtigsten Ursachen für andauernde Behinderung und Einschränkung im täglichen Leben (50). Neben der bildgebenden Diagnostik, speziell CT und MRT, gibt es derzeit keine zuverlässige Detektionsmethode für den Nachweis eines ischämischen Schlaganfalls. Suchparameter im peripheren Blut fanden in der klinischen Routineversorgung von Schlaganfallpatienten bislang nur wenig Anwendung. Gut untersuchte Biomarker wie z.B: Protein S100B, GFAP (glial fibrillary acidic protein), VEGF (vascular endothelial growth factor) oder NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) konnten sich nicht in der klinischen Routineversorgung für die Differentialdiagnose des ischämischen Schlaganfalls etablieren.

Als aussichtsreicher Biomarker-Kandidat konnte sich zuletzt durch eine Weiterentwicklung der Messtechniken das sog. Neurofilament entwickeln. Das Neurofilament ist ein Intermediärfilament und Bestandteil des Zytoskeletts von Neuronen. Bei einem starken neuroaxonalen Schaden durch z.B. Entzündung, Trauma oder Neurodegeneration wird es in großen Mengen in den Liquor, und in geringerer Konzentration auch ins Blut freigesetzt (51, 52). Neurofilamente haben einen Durchmesser von ungefähr 10 nm, dienen der Stabilisierung des Zellgerüsts und schützen so die Zelle vor äußeren Einflüssen (50, 53). Anhand der molekularen Masse werden drei Untereinheiten des Neurofilaments definiert: Light (65-70 kDA), medium (140-160 kDA) und heavy chain (200-220 kDA) (54, 55, 56).

Neurofilamente können im Serum nur in femtomolaren Konzentrationen bestimmt werden und sind mittels herkömmlicher ELISA-Verfahren nicht sensitiv genug messbar (57, 58), weshalb dieser Biomarker sich noch nicht etablieren/nutzen ließ. Stattdessen sind hochsensitive ELISA-Verfahren, sogenannte Single Molecule Arrays (SiMoA), notwendig, um Neurofilamente im peripheren Blut nachzuweisen. Sie können selbst geringe Konzentrationen des Intermediärfilaments im Liquor und im Blutserum detektieren. Das Simoa-Verfahren beruht auf der Bindung von Neurofilament Light Chain (NfL) an Zielantikörper, die über das Aussenden eines Fluoreszenzsignals proportional messbar werden und nun auch eine Messung im Serum zulassen (57, 58).

Zunächst fand die Messung von NfL v.a. bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen eine weite Anwendung. In den meisten Studien wurden hierzu Liquorproben zur Messung

## 1. Einleitung

---

verwendet (54, 58, 59), um den andauernden neuroaxonalen Schaden bestimmen zu können. Barro et al. konnten so z.B. 2018 in einer Veröffentlichung den Bezug zwischen NfL und einer Neurodegeneration bei Patienten mit Multipler Sklerose nachweisen (60). Es zeigte sich, dass Patienten mit schweren Verläufen der Multiplen Sklerose, gemessen an der Expanded Disability Status Scale (EDSS), auch höhere NfL-Serumkonzentrationen aufwiesen, und dass weiterhin über den Beobachtungszeitraum hinweg eine kortikale und spinale Atrophie einhergehend mit einer Volumenminderung bei Patienten mit hohen NfL-Werten zu beobachten war (60). Eine Metaanalyse von Cai & Huang aus dem Jahre 2018 fasste die bisherigen Forschungsergebnisse aus 15 Studien zur Messung von NfL-Werten bei Patienten mit Multipler Sklerose zusammen und sah einen positiven prognostischen Nutzen um Krankheitsprogress, Krankheitsaktivität und Therapieansprechen zukünftig besser beurteilen zu können (61). Dies unterstreicht die Wertigkeit des Laborparameters NfL für die Beurteilung eines neurodegenerativen Prozesses. Konnte in den hier vorgestellten Studien eine voranschreitende Neurodegeneration mit NfL dargestellt werden, stand der Nachweis der Wertigkeit von NfL bei akuten und ausgedehnten neuroaxonalen Schädigungsprozessen, wie er bei einem typischen Schlaganfall zu beobachten ist, noch aus.

In den Jahren 2018 und 2019 folgten nun Untersuchungen, welche die Rolle von NfL beim ischämischen Schlaganfall näher beleuchten sollten (62, 63, 64, 65, 66):

So konnten z.B. 2018 Tiedt et. al. einen Zusammenhang zwischen erhöhten sNfL-Spiegeln und höheren Infarkt volumina bzw. größeren Läsionen in der CT-Bildgebung bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall demonstrieren (67).

Uphaus et al. konnten 2019 belegen, dass es bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall einen signifikanten Zusammenhang zwischen sNfL-Konzentrationen und klinischem Outcome nach drei Monaten, gemessen an der modified Rankin Scale (mRS) gibt. Weiterhin konnte beschrieben werden, dass NfL als klinischer Verlaufparameter anderen Biomarkern wie zum Beispiel NT-proBNP überlegen ist (50).

Zusammengefasst zeigen die bisherigen Studien, dass Neurofilament ein vielversprechender Marker für neuroaxonalen Schaden ist, insbesondere bei chronisch neuroaxonalen Schädigungsprozessen wie neurodegenerativen Erkrankungen oder chronisch entzündlichen autoimmunen Erkrankungen. Die Wertigkeit für akute Schädigungsprozesse, die sich auch im Blutserum abbilden lassen, ist aktuell noch nicht gut untersucht. In den letzten Jahren konnte die Messung von sNfL allerdings auch zunehmend bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden.

## 1. Einleitung

---

Die vorliegende Dissertation soll weitere Erkenntnisse zum Einsatz von sNfL in der klinischen Routineversorgung von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall liefern, um hiermit die Wertigkeit als im Blut detektierbaren Biomarker abschätzen zu können.



## 2. Ziele der Dissertation

Das wesentliche Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Beurteilung der Wertigkeit des Biomarkers Neurofilament Light Chain (NfL) bei einem akuten ischämischen Schlaganfall, um gezielt und frühzeitig Aussagen über den entstandenen neuronalen Schaden treffen zu können. Dies soll dazu beitragen, perspektivisch Therapieentscheidungen in der Akutversorgung des Schlaganfalls mit Hilfe eines Serum-Biomarkers ableiten zu können.

Hierzu ist die temporale Dynamik des neuroaxonalen Markers NfL im Serum im Verlauf der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls von großer Wichtigkeit und soll untersucht werden. Es soll evaluiert werden, ob NfL im zeitlichen Verlauf mit der Schlaganfallsschwere bzw. dem entstandenen neuroaxonalen Schaden ansteigt und damit einen klinischen Nutzen als Serummarker bei einem akuten Schlaganfall bietet.

Weiterhin sollen Einflussfaktoren auf die Dynamik des Markers untersucht und bewertet werden. Im Fokus stehen hier v.a. die Durchführung einer akut-rekanalisierenden Therapie (Lysetherapie und/oder endovaskuläre Thrombektomie), sowie der Einfluss von prä- und intrahospitalen Zeitabläufen. Außerdem soll geklärt werden, ob hohe NfL-Spiegel mit großen Infarkt volumina im CCT korrelieren und so eine Zusatzinformation zur neuroradiologischen Bildgebung geben können.

Schließlich dienen die erhobenen Daten an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz als Grundlage für die „Gutenberg Stroke Study (DRKSID: DRKS00017253)“, einer Biomarker-Datenbank für Schlaganfallpatienten.

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der „Gutenberg Stroke Study“ (GSS) als prospektive Kohortenstudie (DRKSID: DRKS00017253) in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz. Zwischen Januar 2019 und Januar 2020 wurden insgesamt 180 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall untersucht, die in der UM Mainz mittels mechanischer Rekanalisation behandelt wurden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Verwendung ihrer anonymisierten Patientendaten für wissenschaftliche Zwecke. Eine unabhängige Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Bearbeitungsnummer: 2018-13335) gab ihre Zustimmung zur Durchführung der vorliegenden Studie.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit primär hämorrhagischem Schlaganfall, Patienten, die ausschließlich mittels i.v.-Lysetherapie ohne mechanische Rekanalisation behandelt wurden, und Patienten, die keine explizite Einwilligung zur Studienteilnahme gaben.

### 3.2 Datenerhebung

#### 3.2.1 Zeitlicher Ablauf der Akutbehandlung und der Datenerhebung

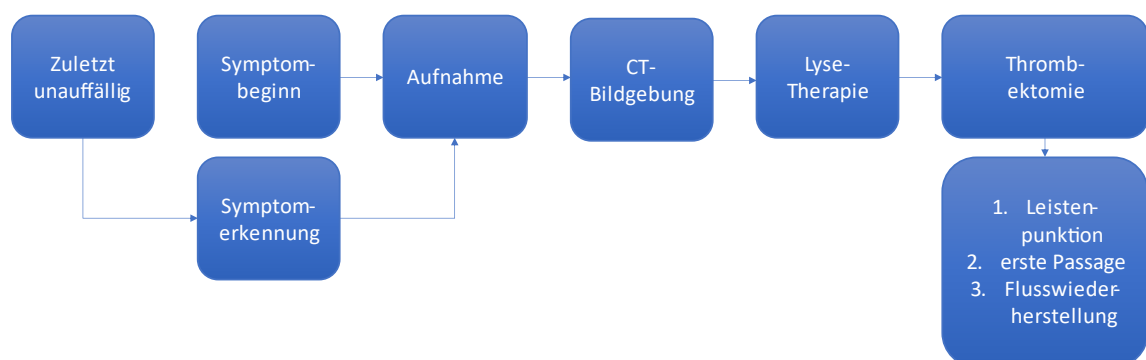


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls in der Universitätsmedizin Mainz

### 3. Material und Methoden

Abbildung 1 zeigt den zeitlichen Ablauf der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls in der UM Mainz. Im Rahmen der Datenerhebung wurden sämtliche zeitlichen Abläufe von Symptombeginn bis zum Ende der mechanischen Rekanalisation erhoben und ausgewertet.

In der Auswertung wurde zwischen einem bekannten Symptombeginn und einem unklaren Zeitfenster, wie z.B. bei einem Wake-up Stroke unterschieden. Hier erhoben wir alternativ den Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt unauffällig war („unklarer Symptombeginn“). Es erfolgte die rettungsdienstliche Einlieferung in die UM Mainz. Vor Ort wurde in der Klinik und Poliklinik für Neuroradiologie ein CCT zum Ausschluss einer intracerebralen Blutung durchgeführt und interdisziplinär die Therapie des ischämischen Schlaganfalls mittels i.v.-Thrombolyse und/oder mechanischer Rekanalisation evaluiert und eingeleitet. Dabei wurden die Zeiten sowohl von der Ankunft im CCT, der Durchführung des ersten Bildes im CCT, dem Start der Lysetherapie und die typischen Prozesszeiten der mechanischen Rekanalisation aufgezeichnet. Gesondert wurde bei der Rekanalisation noch die Zeit der Leistenpunktion und die der ersten Passage mit einem Rekanalisations-Katheter (meistens Stentretreiver) notiert. Das Ergebnis der Rekanalisation wurde anhand der „TICI-Klassifikation“ (68) aufgezeichnet. Im Anschluss an die Akuttherapie erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten auf die Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie.



Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Datenerhebung

Abbildung 2 zeigt die Schritte der Datenerhebung während des stationären Aufenthalts an der UM Mainz. Bei Aufnahme, an Tag 1, Tag 3 und Tag 5 wurden Blutproben abgenommen. Im Falle eines verlängerten stationären Aufenthalts konnten von manchen Patienten ebenfalls

### 3. Material und Methoden

---

eine Probe an Tag 7 und Tag 9 gewonnen werden. Für alle Patienten erfolgte die Datenerhebung mittels eines einheitlichen und standardisierten Case Report Form (CRF). Vor Durchführung studienspezifischer Maßnahmen erfolgte die Aufklärung der Patienten zur Teilnahme an der Studie. Im Falle einer fehlenden Einwilligungsfähigkeit des Patienten selbst, erfolgte die Aufklärung eines Bevollmächtigten. Im Rahmen der klinikinternen Richtlinien für die Versorgung von Schlaganfallpatienten wurde ca. 24 Stunden nach der Thrombektomie eine bildgebende Kontrolluntersuchung, meistens ein natives CCT, durchgeführt.

Nach Entlassung aus der UM Mainz erfolgte drei Monate nach dem Indexereignis ein telefonisches Follow Up-Interview, bei dem die Patienten hinsichtlich funktioneller Abhängigkeit, Lebensqualität und Alltagstätigkeiten befragt wurden (modified Rankin Scale (mRS), EuroQuol-5D-Fragebogen (EQ5D), und Montreal Cognitive Assessment Test (T-MoCA)).

#### 3.2.2 CRF und Follow Up

Mittels eines einheitlichen CRF wurde von jedem Patienten eine vollständige Anamnese und Verlaufsdokumentation erstellt. Die Datenerhebung erfolgte für alle unten genannten Parameter zu folgenden drei Zeitpunkten: Bei Aufnahme, nach 24 Stunden und nach drei Monaten. Neben den oben beschriebenen zeitlichen Abläufen in der Akutsituation wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, die bisherige Medikamenteneinnahme (insbesondere die Einnahme von Antikoagulantien), sowie klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren protokolliert. Es erfolgte eine Evaluation der bisherigen Lebenssituation anhand der modified Rankin Scale (mRS), das jeweilige neurologische Defizit (NIHSS), die vermutete Infarktlokalisierung und das klinisch betroffene arterielle Stromgebiet, sowie ggf. die neuroradiologische Einschätzung der initialen Infarktgröße anhand des „ASPECTS“-Scores (25). Anhand der klinischen Patientendokumentation konnten sämtliche Vitalparameter und der Behandlungsverlauf während i.v.-Thrombolyse und/oder mechanischer Rekanalisation (Leistenpunktion, erste Passage, Flusswiederherstellung, verwendeter Stentretreiver und TICI-Score) nachvollzogen und in das CRF übernommen werden. Nach 24 Stunden bzw. am Folgetag der Aufnahme erfolgte eine klinische Follow Up-Untersuchung mit erneuter Erhebung des mRS, des NIHSS und evtl. aufgetretener Komplikationen. Die vermutete Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls wurde gemäß der „TOAST“-Klassifikation (11) aufgezeichnet, die Zeitdauer des gesamten stationären Aufenthalts und evtl. aufgetretene Komplikationen wie etwa Aspirationspneumonien, Re-Infarkte oder intracerebrale Blutungen wurden ebenfalls bei der Dokumentation berücksichtigt und strukturell erfasst.

### 3. Material und Methoden

---

Drei Monate nach Entlassung erfolgte ein telefonisches Follow Up, bei dem erneut der mRS-Score (69) erhoben wurde und gemäß der EQ5D-Kriterien Fragen zur Lebensqualität des Patienten in den Bereichen Mobilität, Selbstständigkeit, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression gestellt wurden. Die Patienten wurden nach Komplikationen im Verlauf und erneuten stationären Aufenthalten befragt und deren aktuelle Lebenssituation, sowie durchgeführte Rehabilitationsmaßnahmen dokumentiert. Wenn der Gesundheitszustand des Patienten es zuließ (optional) wurde der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) telefonisch mit dem Patienten durchgeführt, um das kognitive Outcome der Studienteilnehmer besser beurteilen zu können.

#### 3.2.3 Analyse der Blutproben und Simoa-Verfahren

Während des stationären Aufenthalts wurden von den Patienten zum Baseline-Zeitpunkt bei Aufnahme, sowie an Tag 1, Tag 3, Tag 5 und optional an Tag 7 und Tag 9 ein Serumröhrchen Blut gewonnen.

Darüber hinaus wurden die seriellen Blutproben der unterschiedlichen Zeitpunkte zu folgenden zwei definierten Zeitpunkten zusammengefasst: „Early“-Kohorte (früher Zeitpunkt) versus „Late“-Kohorte (später Zeitpunkt) (Abbildung 4). Dabei wurden die Baseline-Messungen mit d1-Werten zusammen betrachtet und die d3-Messungen mit d5-Werten gemeinsam analysiert, um über eine größere Stichprobe validere Aussagen treffen zu können, wenn eine der beiden Messparameter nicht vorhanden war. Waren zu allen Zeiten Messungen vorhanden, wurde in der „Early“-Kohorte die Baseline-Probe und in der „Late“-Kohorte die d5-Probe als Referenz genommen.

Die venöse Blutentnahme erfolgte nach Möglichkeit stets zur gleichen Uhrzeit. Im Anschluss wurde das Blut bei Raumtemperatur für 15 Minuten bei 1300 g zentrifugiert. Das Patientenserum wurde manuell abpipettiert und in je drei Eppendorfgefäße gefüllt, um u.U. Kontrollmessungen durchführen zu können. Diese wurden beschriftet und bis zur Auswertung in einem -80°C kalten Kühlschrank eingelagert.

Die gesammelten Proben wurden dann mittels Single Molecule Arrays (SiMoA) weiter analysiert. Das Simoa-Verfahren ist eine Weiterentwicklung des herkömmlichen ELISA-Prinzips. Aufgrund der geringen Konzentration von sNfL im peripheren Blut und einer zu geringen Sensitivität der ELISAs ist das Simoa-Verfahren besser zur Analyse der sNfL-Spiegel geeignet (58). Die ultrasensitive Simoa-Technologie gewährleistet eine zuverlässige Bestimmung der Neurofilamente bis zu einer femtomolaren Konzentration von bis zu  $10^{-16}$  Mol, wodurch eine Einschätzung des neuroaxonalen Schadens erfolgen soll (70). In unserer

### 3. Material und Methoden

Laboranalyse wurde das Simoa NF-Light Advantage Kit der Firma Quanterix® verwendet. Das verwendete Kit ist für die Bestimmung von NfL in Serum, Plasma und Liquor geeignet. Die Proben wurden aufgetaut und bei Raumtemperatur analysiert. Abbildung 3 zeigt das Prinzip des verwendeten Analyse-Kits.

In einem zweischrittigen Verfahren werden in der Patientenprobe vorhandene Zielantikörper kovalent an Biotin gebunden (Biotinylierung). Im Anschluss wird der Probe Streptavidin- $\beta$ -Galaktosidase zugegeben, was einer Markierung der Zielantikörper dient. Nach einem Auswaschen der Probe wird dann Resorufin- $\beta$ -D-Galactopyranosid (RGP) hinzugegeben. Wird nun eine Bestrahlung der Proben mit Mikrowellen durchgeführt, zerfällt das zugegebene RGP, wenn es an ein Zielprotein gebunden hat und setzt ein Fluoreszenzsignal frei, welches in einem optischen System detektiert werden kann. Das gemessene Fluoreszenzsignal ist dann proportional zu der Menge des Zielproteins in der Serumprobe des Patienten.

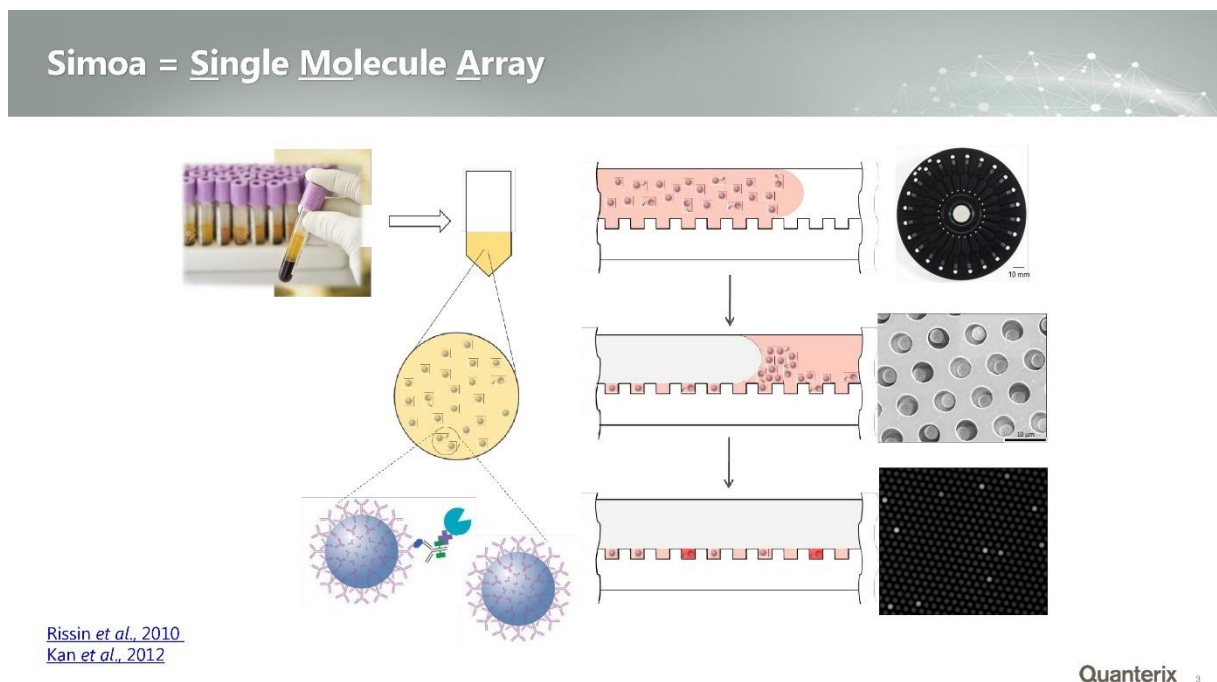


Abbildung 3: Funktionsweise Single Molecule Assay – Firma Quanterix®

(57) 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.

(71) Kan CW, Rivnak AJ, Campbell TG, Piech T, Rissin DM, Mösl M, et al. Isolation and detection of single molecules on paramagnetic beads using sequential fluid flows in microfabricated polymer array assemblies. *Lab on a chip*. 2012;12(5):977-85.

#### 3.2.4 Auswertung der zerebralen Bildgebung

Regelmäßig erfolgte etwa 24 Stunden nach dem ischämischen Schlaganfall und einer durchgeführten Thrombektomie ein Kontroll-CCT im Rahmen der klinischen Versorgung der

### 3. Material und Methoden

---

Schlaganfallpatienten zum Ausschluss neu aufgetretener Blutungen und zur Evaluation einer potentiellen Infarktdemarkierung. Das ischämische Infarktareal wurde anhand des nativ-CCTs manuell volumetriert (Markierung der Infarktausdehnung auf den nativ-CCT Bildern und Multiplikation mit der Schichtdicke der Bildaufnahmen). Dazu wurde das klinikinterne Radiologie-Informationssystem (RIS) SPECTRA IDS7 (© Sectra AB, Sweden, 2022) der UM verwendet. Das Infarktvolumen wurde in  $\text{mm}^3$  berechnet, welches dann zur weiteren Auswertung verwendet wurde.

#### 3.3 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische und graphische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel® und SPSS® (IBM® – SPSS Statistics 23®).

Zunächst wurde eine deskriptive statistische Auswertung der Daten unter Verwendung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Varianz, sowie des 95%-Konfidenzintervalls durchgeführt. Signifikante Unterschiede in Häufigkeiten einzelner Gruppen wurden mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests ermittelt. Bei der Angabe von Signifikanzen in Form von p-Werten wurde die folgende geläufige Konvention verwendet: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ,  $p \geq 0,05$  = nicht signifikant.

Beim Vergleich von metrischen Variablen wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk) vorgenommen. Zwei normalverteilte abhängige Stichproben wurden mittels T-Test ausgewertet. Wurden mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die p-Werte wurden bei anschließenden Mehrfachvergleichen einer Bonferroni-Korrektur unterzogen. Im Falle von verteilungsfrei skalierten metrischen Variablen wurde bei unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test für die statistische Auswertung verwendet. Wurden hier mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen, wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Normalverteilte Daten wurden somit mit parametrischen Tests, verteilungsfreie Daten mit nicht-parametrischen Tests ausgewertet.

Zwei metrisch skalierte Messgrößen wurden bei einem linearen Zusammenhang mittels Pearson-Korrelationen ausgewertet. Im Falle, dass mindestens eine der beiden Messgrößen ordinal skaliert war, oder kein linearer Zusammenhang bestand, wurde eine Korrelation nach Spearman zur statistischen Auswertung genutzt. So wurden mögliche Korrelationen zwischen sNfL-Werten und prä-/intrahospitalen Zeiten, sowie dem Infarktvolumen mittels Spearman-Rho ausgewertet.

### 3. Material und Methoden

---

Die Analyse der Effizienz gegenüber der Fehlerrate einzelner Messgrößen wurde grafisch in ROC-Kurven (Receiver operating characteristics) verbildlicht. Im Anschluss erfolgte die Berechnung der „Area under the curve“ (AUC).

Eine detaillierte Beschreibung des jeweils verwendeten statistischen Verfahrens ist der entsprechenden Grafik beigefügt, um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten.



### 4. Ergebnisse

In die Datenauswertung wurden prospektiv 180 Patienten mit ischämischem Schlaganfall eingeschlossen, von denen neben der klinischen Datenerhebung ebenfalls Blutproben zur Bestimmung von sNfL gewonnen wurden. Abbildung 4 verdeutlicht den Einschluss der Patienten in die vorliegende Studie. Dabei konnte von insgesamt 90 Patienten ein vollständiger Probensatz bestehend aus Baseline (BL), Tag 1-, Tag 3- und Tag 5-Probe erstellt werden. Es lagen insgesamt 142 Proben für BL, 162 für Tag 1, 151 für Tag 3, 123 für Tag 5, 8 für Tag 7 und 5 für Tag 9 für die Serumanalysen vor. Dabei lagen von 10 Patienten 1 Probe, von 31 Patienten 2 Proben, von 49 Patienten 3 Proben, von 83 Patienten 4 Proben, von 2 Patienten 5 Proben und von 5 Patienten 6 Proben vor. Bei 149 Patienten (mittleres Alter  $73.6 \pm 11.9$ , 54.4% weiblich) konnte ein „Early-“ (Proben bei  $n=174$  Patienten verfügbar) mit einem „Late-“ (Proben bei  $n=155$  Patienten verfügbar) Zeitpunkt verglichen werden.

Die Zusammensetzung der klinischen Patientencharakteristika ist in Tabelle 1 abgebildet. Von den 180 eingeschlossenen Patienten waren 102 (56.7%) weiblich und 78 (43.3%) männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $74.5 (\pm 12)$  Jahre. Die häufigsten vorbekannten kardiovaskulären Risikofaktoren für einen ischämischen Schlaganfall waren in unserer Kohorte die arterielle Hypertonie ( $n=141$ , 78.3%), die Dyslipidämie ( $n=89$ , 49.4%) und das Vorhofflimmern ( $n=81$ , 45%). In unserer Kohorte nahmen 45% ( $n=81$ ) der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme keine orale Antikoagulation oder Plättchenhemmung ein, 29.4% ( $n=53$ ) waren mit ASS vorbehandelt, 3.3% ( $n=6$ ) nahmen einen ADP-Rezeptor-Antagonisten und 22.2% ( $n=40$ ) nahmen ein DOAK oder Phenprocoumon ein. Nach der Toast-Klassifikation waren 50.6% ( $n=91$ ) der Schlaganfälle vermutlich kardioembolischen Ursprungs, 23.3% ( $n=42$ ) makroangiopathisch bedingt, 5% ( $n=9$ ) einer anderen Ätiologie zuzuordnen und 20% ( $n=36$ ) blieben in ihrer Ätiologie unklar. Insgesamt 71.1% ( $n=128$ ) der Gefäßverschlüsse betrafen die A. cerebri media. In 18.9% ( $n=34$ ) war die A. carotis betroffen, und in 14.4% ( $n=26$ ) der Fälle lag ein Verschluss der A. basilaris vor. Eine Lysetherapie vor der mechanischen Rekanalisation erfolgte in 48.3% ( $n=87$ ) der Fälle. Nach der abgeschlossenen Akutbehandlung konnte in 79.5% ( $n=140$ ) der Fälle eine Reperfusion (TICI 2b oder 3) erreicht werden. Klinisch zeigte sich bei Aufnahme der Patienten im Median ein NIHSS von 15 [10;18], bei Entlassung ein NIHSS von 4 [1;11]. Nach 90 Tagen hatten 31.7% ( $n=57$ ) der Patienten ein vorteilhaftes Outcome, definiert als  $mRS \leq 2$ , erreicht. 33.3% ( $n=60$ ) der Patienten hatten weiterhin Beschwerden, die unmittelbar mit dem Schlaganfall zusammenhingen ( $mRS=3-5$ ) und 31.1% ( $n=56$ ) der Patienten waren nach 90 Tagen verstorben ( $mRS=6$ ).

## 4. Ergebnisse

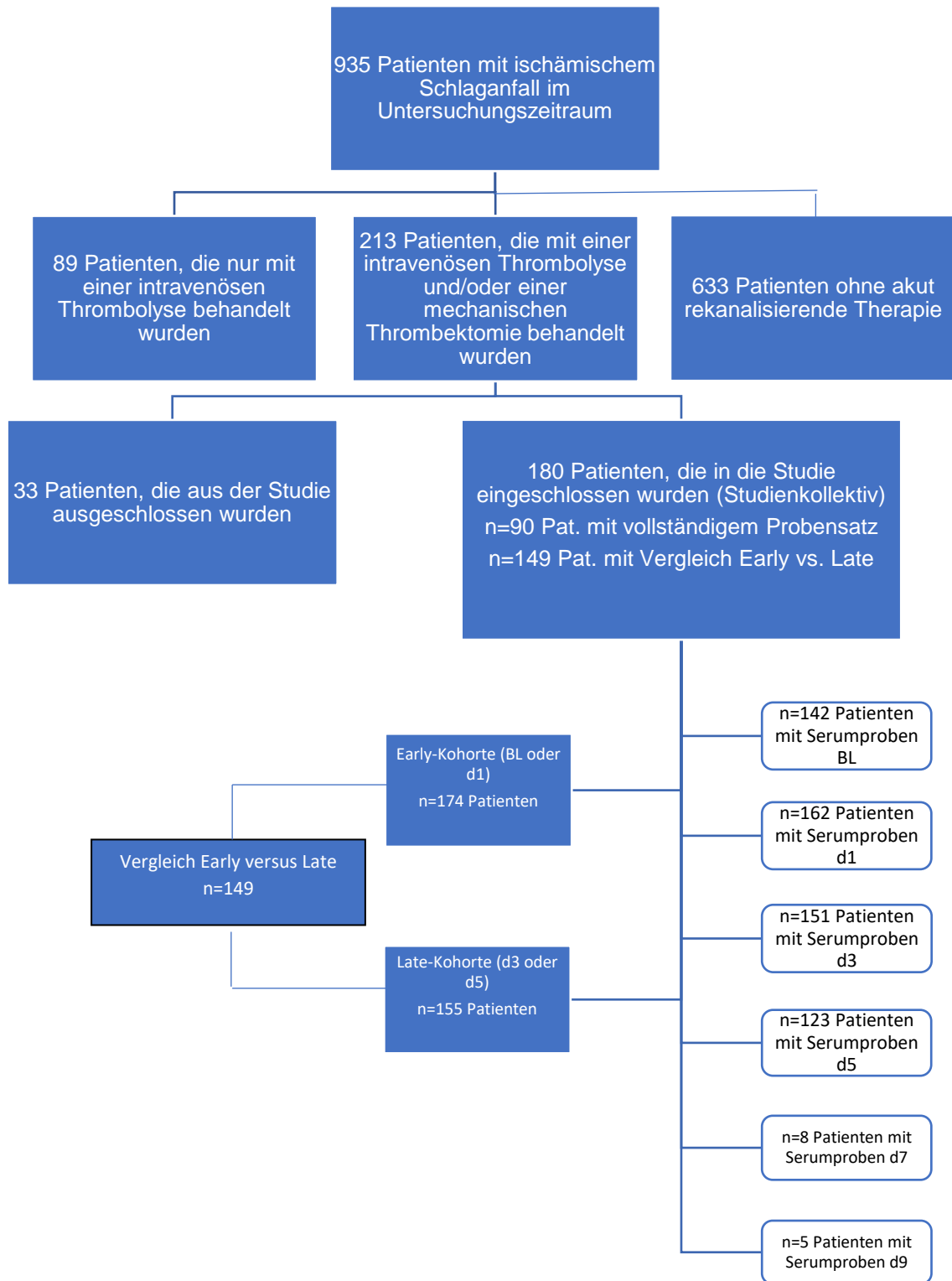


Abbildung 4: Flowchart Einschluss Patientenkollektiv

## 4. Ergebnisse

### Patientencharakteristika – Übersicht

<b>POPULATIONSMERKMAL</b>	
Anzahl gesamt	180
Geschlecht	männlich: 78 (43.3%) weiblich: 102 (56.7%)
Alter (y)	74.5 ± 12
<b>KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN</b>	
Arterielle Hypertonie	141 (78.3%)
Vorhofflimmern	81 (45%)
Diabetes mellitus	52 (28.9%)
Dyslipidämie	89 (49.4%)
Nikotinkonsum	34 (18.9%)
Koronare Herzerkrankung	29 (16.1%)
Herzinsuffizienz	17 (9.4%)
Malignom	11 (6.1%)
Vorangegangener Schlaganfall	35 (19.4%)
Vorangegangene TIA	7 (3.9%)
<b>VORMEDIKATION</b>	
Thrombozytenaggregationshemmer:	
- ASS	53 (29.4%)
- ADP-Rezeptor-Antagonist	6 (3.3%)
Orale Antikoagulation:	
- DOAK	33 (18.3%)
- Phenprocoumon	7 (3.9%)
<b>ÄTIOLOGIE</b>	
Makroangiopathie	42 (23.3%)
kardial embolisch	91 (50.6%)
Mikroangiopathie	0 (0%)
andere Ätiologie	9 (5%)
unklare Ätiologie	36 (20%)
<b>LOKALISATION</b>	
A. cerebri anterior	6 (3.3%)
A. cerebri media	128 (71.1%)
- M1 proximal	59 (32.8%)
- M1 distal	35 (19.4%)
- M2	50 (27.8%)

#### 4. Ergebnisse

A. cerebri posterior	7 (3.9%)	
A. carotis	34 (18.9%)	
A. vertebralis	2 (1.1%)	
A. basilaris	26 (14.4%)	
<b>LYSE THERAPIE</b>		
erfolgt	87 (48.3%)	
nicht erfolgt	93 (51.7%)	
<b>TICI-SCORE prä- / postinterventionell</b>		
TICI 0	178 (98.9%)	19 (10.6%)
TICI 1	2 (1.1%)	2 (1.1%)
TICI 2a	0 (0%)	15 (8.3%)
TICI 2b	0 (0%)	48 (26.7%)
TICI 3	0 (0%)	92 (51.1%)
<b>PROZESSZEITEN („Symptombeginn bekannt“ versus „unklarer Symptombeginn“)</b>		
Prähospitale Zeit (Symptombeginn bis Aufnahme) [min]	130 [62;226]	611 [360;904]
Intrahospitale Zeit (Aufnahme bis Flusswiederherstellung) [min]	109 [79.75;150]	112 [94.5;182.25]
<b>NIHSS</b>		
Bei Aufnahme	15 [10;18]	
Nach 24 Stunden	10 [5;16]	
Vor Entlassung	4 [1;11]	
<b>OUTCOME nach 90 Tagen</b>		
mRS 0	35 (19.4%)	
mRS 1	11 (6.1%)	
mRS 2	11 (6.1%)	
mRS 3	13 (7.2%)	
mRS 4	14 (7.8%)	
mRS 5	33 (18.3%)	
mRS 6	56 (31.1%)	

Tabelle 1: Patientencharakteristika

## 4. Ergebnisse

---

### 4.1 Dynamik der sNfL-Werte im zeitlichen Verlauf nach stattgehabtem Schlaganfall

Abbildung 5 zeigt den Verlauf des sNfL, gemessen in pg/ml während des stationären Aufenthalts. Von einem Teil der Patienten konnte aufgrund eines verlängerten stationären Aufenthalts auch eine Tag 7- und eine Tag 9-Probe gewonnen werden.

Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (Anova) zeigt, dass die sNfL-Werte während des stationären Aufenthalts mit hoher Signifikanz ansteigen. Dabei wird der Baseline-Wert ( $1.62 \pm 0.43$ ) [pg/ml (log)] mit den Proben von Tag 1 ( $1.85 \pm 0.43$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001$ , Tag 3 ( $2.17 \pm 0.46$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001$  und Tag 5 ( $2.38 \pm 0.51$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001$  verglichen. Eine Analyse von d7- und d9-Proben einiger Patienten kann diesen Trend unterstreichen. Ein Vergleich der BL-Probe mit d7 ( $n=8$ ;  $2.67 \pm 0.64$ ) [pg/ml (log)],  $p=0.013$  und d9 ( $n=5$ ;  $2.83 \pm 0.75$ ) [pg/ml (log)],  $p=0.013$  zeigt trotz der geringen Probandenzahl einen signifikanten Anstieg der sNfL-Werte (Abbildung 5).

Der Vergleich der „Early“-Kohorte ( $n=174$ ;  $1.63 \pm 0.41$ ) [pg/ml (log)] gegenüber der „Late“-Kohorte ( $n=155$ ;  $2.34 \pm 0.5$ ) [pg/ml (log)] erbringt in der einfaktoriellen Varianzanalyse ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0.001$ ) (Abbildung 6).

## 4. Ergebnisse

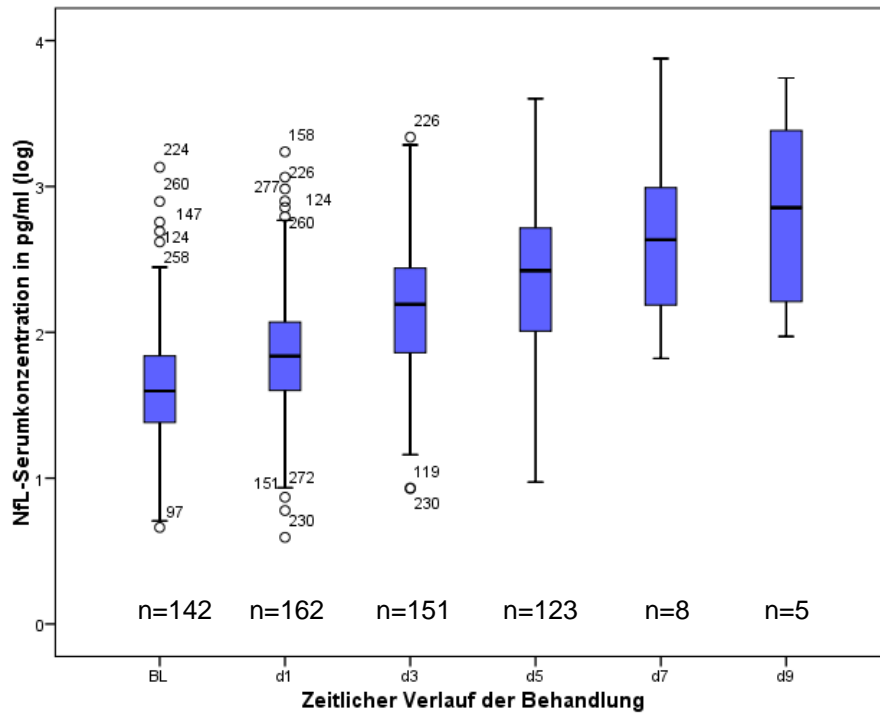


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf von sNfL von BL bis Tag 9 im stationären Verlauf (logarithmische Darstellung); Test auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk; einfaktorielles Varianzanalyse mit Messwiederholung (Anova mit Bonferroni-Korrektur) Vergleich von BL ( $1.62 \pm 0.43$ ) [pg/ml (log)] mit d1 ( $1.85 \pm 0.43$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001^{***}$ ; Vergleich von BL mit d3 ( $2.17 \pm 0.46$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001^{***}$ ; Vergleich von BL mit d5 ( $2.38 \pm 0.51$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001^{***}$ ; Vergleich von BL mit d7 ( $2.67 \pm 0.64$ ) [pg/ml (log)],  $p = 0.013^*$ ; Vergleich von BL mit d9 ( $2.83 \pm 0.75$ ) [pg/ml (log)],  $p = 0.013^*$

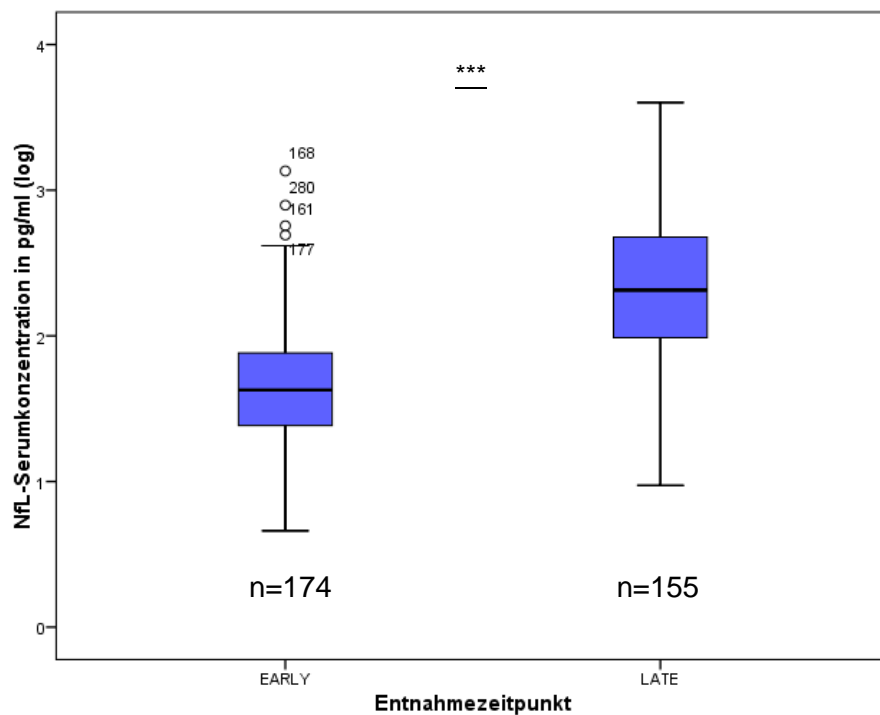


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf von sNfL im Vergleich „Early“ (Baseline Werte aufgefüllt mit Tag 1 Proben) versus „Late“ (Tag 5 Werte aufgefüllt mit Tag 3 Proben); Test auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk; T-Test bei verbundenen Stichproben; Vergleich von Early ( $1.63 \pm 0.41$ ) [pg/ml (log)] und Late ( $2.34 \pm 0.5$ ) [pg/ml (log)],  $p < 0.001^{***}$

## 4. Ergebnisse

---

### 4.2 Auswirkungen einer Lysetherapie auf die sNfL-Spiegel

Das Patientenkollektiv wurde auf die Auswirkungen einer zusätzlichen intravenösen Lysetherapie vor der mechanischen Rekanalisation und die Höhe der sNfL-Spiegel untersucht. Eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ergibt beim Vergleich der Baseline-Proben, sowie der d3- und der d5-Proben signifikant höhere sNfL-Werte bei den Patienten, die keine Lysetherapie vor der mechanischen Rekanalisation erhielten (Baseline: ohne Thrombolyse (n= 74;  $1.7\pm 0.46$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=68;  $1.53\pm 0.37$  [pg/ml (log)])  $p=0.019^*$ ; d3: ohne Thrombolyse (n=76;  $2.26\pm 0.46$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=75;  $2.09\pm 0.46$  [pg/ml (log)])  $p=0.028^*$ ; d5: ohne Thrombolyse (n=63;  $2.49\pm 0.51$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=60;  $2.28\pm 0.5$  [pg/ml (log)])  $p= 0.025^*$ ). Lediglich beim Vergleich der d1-Proben lässt sich kein eindeutig signifikanter Unterschied feststellen (d1: ohne Thrombolyse (n=84;  $1.91\pm 0.45$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=78;  $1.78\pm 0.4$  [pg/ml (log)])  $p=0.052$ ) (Abbildung 7).

Beim Vergleich der mittleren Differenzen zwischen den sNfL-Werten von Patienten, die eine Kombinationstherapie (intravenöse Thrombolyse + mechanische Thrombektomie) vs. eine alleinige mechanische Thrombektomie erhielten, ergaben sich folgende Unterschiede: Die mittleren Differenzen der BL-Probe: 49.84 pg/ml [1.65;98.03]  $p=0.007$ , der d1-Probe: 56.84 pg/ml [-7.11;120.8]  $p=0.018$ , der d3-Probe: 90.17 pg/ml [-13.53;193.86]  $p=0.051$ , und der d5-Probe: 195.84 pg/ml [-24.26; 415.95]  $p=0.054$ , zeigten, dass bei Patienten, die eine Thrombolyse erhalten haben, insbesondere zu frühen Zeitpunkte (BL, d1) niedrigere sNfL-Spiegel messbar waren.

Eine Gegenüberstellung der Patienten zu einem „Early“- und einem „Late“-Zeitpunkt der sNfL-Bestimmung unterstreicht diesen Trend nochmals. Eine Auswertung mittels T-Test für unabhängige Stichproben ergibt einen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (Early ohne Thrombolyse (n=89;  $1.7\pm 0.43$  [pg/ml (log)]) versus Early mit Thrombolyse (n=85;  $1.57\pm 0.38$ [pg/ml (log)])  $p=0.037^*$ ; Late ohne Thrombolyse (n=79;  $2.43\pm 0.5$  [pg/ml (log)]) versus Late mit Thrombolyse (n=76;  $2.24\pm 0.48$  [pg/ml (log)])  $p=0.018^*$ ) (Abbildung 8).

Eine vollständige Gegenüberstellung der Patienten, die eine intravenöse Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation bekommen haben, und denen die einer alleinigen Therapie mittels mechanischer Rekanalisation unterzogen wurden, ist in Tabelle 2 dargestellt. Es zeigen sich die beschriebenen signifikanten Unterschiede der Biomarkerlevel bei BL, Tag 3 und Tag 5.

#### 4. Ergebnisse

	mechanische Rekanalisation mit vorheriger Lysetherapie	mechanische Rekanalisation ohne vorherige Lysetherapie	p-Wert
Anzahl (n)	87 (48.3%)	93 (51.3%)	_____
Alter (y)	73.8 ± 12.45	75.15 ± 11.54	0.49
Geschlecht: w	48 (55.2%)	54 (58.1%)	0.7
Baseline NIHSS	15 [9;18]	13 [10;18]	0.36
Flusswiederherstellung (TICI < 2b)	19 (21.8%)	17 (18.3%)	0.5
Flusswieder- herstellung (TICI ≥ 2b)	65 (74.7%)	75 (80.6%)	
TICI (post-interventionell)			_____
0	7(8%)	12 (12.9%)	
1	0 (0%)	2 (2.2%)	
2a	12 (13.8%)	3 (3.2%)	
2b	20 (23%)	28 (30.1%)	
3	45 (51.7%)	47 (50.5%)	
Infarktvolumen (mm <sup>3</sup> )	10.93 [1.46; 33.55]	12.61 [0.66;74.16]	0.43
Infarktdemarkation aufgetreten	66 (75.9%)	70 (75.3%)	0.71
Einnahme einer oralen Antikoagulation	4 (4.6%)	36 (38.7%)	<b>&lt;0.001***</b>
<b>PROZESZEITEN</b>			
Prähospitale Zeit (min)	140 [70; 225]	475 [190; 720]	<b>&lt;0.001***</b>
Intrahospitale Zeit (min)	105 [81; 147]	116 [94; 171]	0.18
<b>BIOMARKERVERLAUF</b>			
sNfL BL (pg/ml) log; n=142	1.53 ± 0.37	1.7 ± 0.46	<b>0.019*</b>
sNfL d1 (pg/ml) log; n=162	1.78 ± 0.4	1.91 ± 0.45	0.052
sNfL d3 (pg/ml) log; n=151	2.09 ± 0.46	2.26 ± 0.46	<b>0.028*</b>
sNfL d5 (pg/ml) log; n=123	2.28 ± 0.5	2.49 ± 0.51	<b>0.025*</b>
sNfL Early	1.57 ± 0.38	1.7 ± 0.43	<b>0.037*</b>



#### 4. Ergebnisse

---

<b>log; n=174</b>			
<b>sNfL Late log; n=155</b>	2.24 ± 0.48	2.43 ± 0.5	<b>0.018*</b>

*Tabelle 2: Vergleich der Patientencharakteristika mit und ohne Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation; Vergleich nicht-normal verteilter Daten mittels Mann-Whitney-U-Test; kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test*

## 4. Ergebnisse

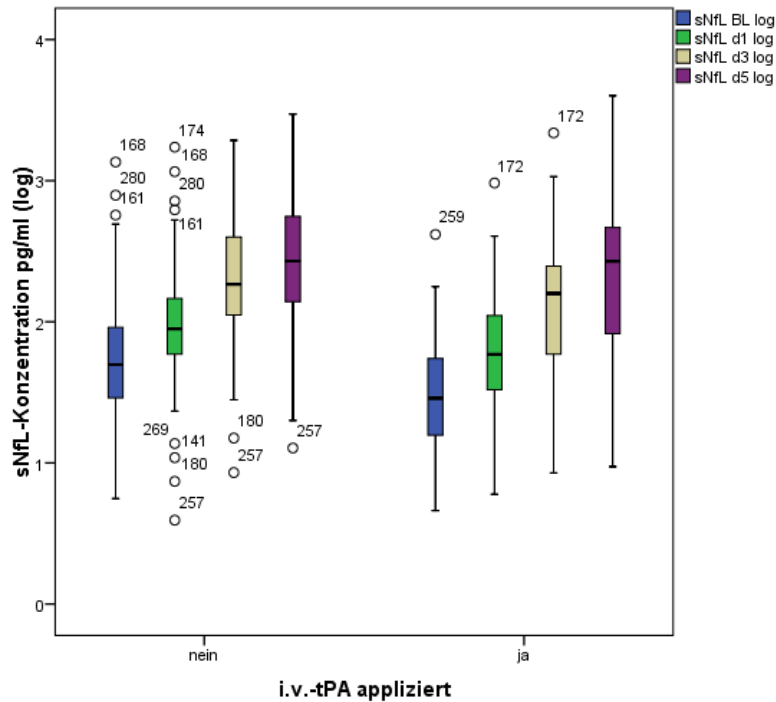


Abbildung 7: Höhe der sNfL-Spiegel über den stationären Verlauf bei Patienten ohne und mit Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation; Vergleich der sNfL-Werte zwischen den Gruppen mittels Einfaktorieller Varianzanalyse (Anova) Baseline: ohne Thrombolyse (n=74;  $1.7 \pm 0.46$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=68;  $1.53 \pm 0.37$  [pg/ml (log)])  $p=0.019^*$ ; D1: ohne Thrombolyse (n=84;  $1.91 \pm 0.45$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=78;  $1.78 \pm 0.4$  [pg/ml (log)])  $p=0.052$ ; D3: ohne Thrombolyse (n=76;  $2.26 \pm 0.46$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=75;  $2.09 \pm 0.46$  [pg/ml (log)])  $p=0.028^*$ ; D5: ohne Thrombolyse (n=63;  $2.49 \pm 0.51$  [pg/ml (log)]) versus mit Thrombolyse (n=60;  $2.29 \pm 0.5$  [pg/ml (log)])  $p=0.025^*$

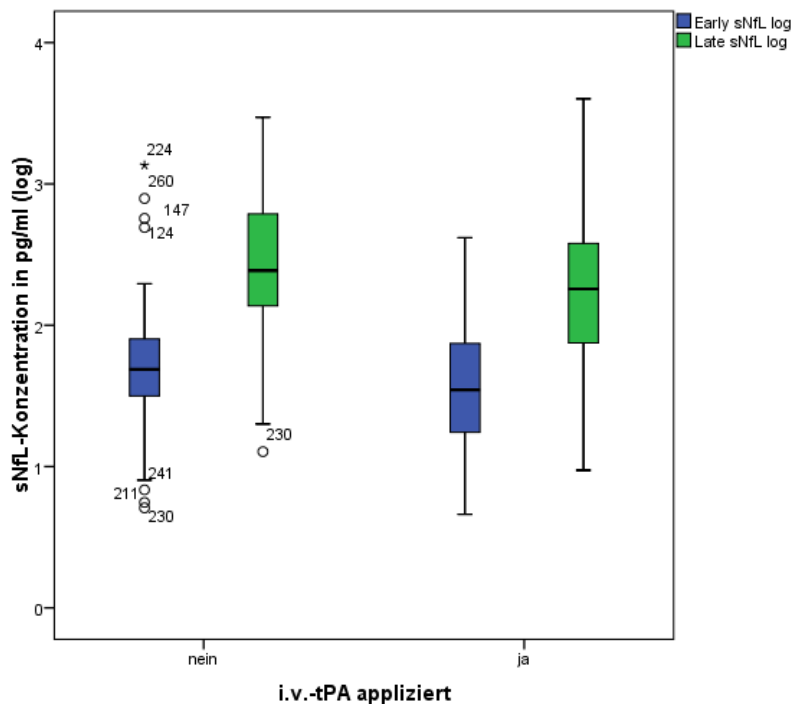


Abbildung 8: Höhe der sNfL-Spiegel über den stationären Verlauf bei Patienten ohne und mit Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation („Early“ versus „Late“); Analyse mittels T-Test für unabhängige Stichproben: Early ohne Thrombolyse (n=89;  $1.7 \pm 0.43$  [pg/ml (log)]) versus Early mit Thrombolyse (n=85;  $1.57 \pm 0.38$  [pg/ml (log)])  $p=0.037^*$ ; Late ohne Thrombolyse (n=79;  $2.43 \pm 0.5$  [pg/ml (log)]) versus Late mit Thrombolyse (n=76;  $2.24 \pm 0.48$  [pg/ml (log)])  $p=0.018^*$

## 4. Ergebnisse

---

### 4.3 Auswirkungen der prä- und intrahospitalen Zeiten in der Akutsituation auf das Biomarkerlevel

Im Rahmen der Datenerhebung wurde bei den Patienten die prähospitaler Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Aufnahme im Thrombektomiezentrum, sowie die intrahospitaler Zeit zwischen Aufnahme und Flusswiederherstellung nach Thrombektomie (TICI 2b, 3) erfasst. Falls bei einem Wake-up Stroke der genaue Symptombeginn nicht erfasst werden konnte, wurde alternativ der Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt klinisch unauffällig war („unklarer Symptombeginn“), verwendet. Tabelle 3 zeigt die Zusammenhänge zwischen prä- und intrahospitalen Zeiten, Infarktvolumen und sNfL-Spiegeln.

Die prähospitalen Zeiten unterscheiden sich zwischen den Gruppen „Symptombeginn bekannt“ und „unklarer Symptombeginn“ signifikant ( $p < 0.001$ ;  $n = 164$ ). In der Gruppe „Symptombeginn bekannt“ betrug die mediane Dauer zwischen dem Bemerkten der Symptome und Aufnahme ins Krankenhaus 130 [62;226] Minuten ( $n = 109$ ). Bei den Patienten mit unklarem Symptombeginn betrug dieser Zeitraum im Median 611 [360;904] Minuten ( $n = 55$ ).

Dagegen unterscheiden sich die intrahospitalen Prozesszeiten zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. ( $p = 0.145$ ;  $n = 134$ ). In der Gruppe „Symptombeginn bekannt“ betrug die mediane intrahospitaler Dauer zwischen Aufnahme und Flusswiederherstellung nach Thrombektomie (TICI 2b/3) 109 [79.75;150] Minuten ( $n = 90$ ) und in der Gruppe „unklarer Symptombeginn“ 112 [94.5;182.25] Minuten ( $n = 44$ ).

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen „Symptombeginn bekannt“ und „unklarer Symptombeginn“ konnten signifikante Unterschiede zwischen den Infarktvolumina im Kontroll-CCT nach 24 Stunden festgestellt werden. Patienten mit unbekanntem Symptombeginn zeigten im Vergleich zu Patienten mit bekanntem Symptombeginn ein größeres Infarktvolumen im Kontroll-CCT 24h nach Krankenhausaufnahme („unklarer Symptombeginn“ ( $n = 67$ ; Median: 24.07; 25.Perzentil: 3.61; 75.Perzentil: 75.95) [ $\text{mm}^3$ ]; Symptombeginn bekannt ( $n = 110$ ; Median: 7.01; 25. Perzentil: 0; 75.Perzentil: 28.61) [ $\text{mm}^3$ ];  $p = 0.01^{**}$ ) (Abbildung 9)

Weiterhin ließen sich bei Patienten mit unklarem Symptombeginn im Vergleich zu bekanntem Symptombeginn signifikant höhere sNfL-Werte an Tag 5 messen. („unklarer Symptombeginn“ ( $n = 40$ ; Median: 306.62; 25.Perzentil: 151.93; 75.Perzentil 709.19) [ $\text{pg/ml}$ ]; Symptombeginn bekannt ( $n = 82$ ; Median: 221.15; 25.Perzentil: 86.06; 75.Perzentil: 459.63]; [ $\text{pg/ml}$ ];  $p = 0.043^*$ ). (Abbildung 10) An früheren Abnahmezeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „Symptombeginn bekannt“ versus „unklarer Symptombeginn“ zu beobachten.

#### 4. Ergebnisse

Variable	Infarkt-Volumen (mm <sup>3</sup> )	Prähospitale Zeit (min)	Intrahospitale Zeit (min)
<b>Gesamt</b>	<b>11.66 [1.35; 47.58]</b>	<b>217.5 [83.3; 520.75]</b>	<b>111 [84; 165.25]</b>
<b>sNfL BL (log)</b>	r=0.073, p=0.387, n=141	r=0.091, p=0.302, n=130	r=0.031, p=0.755, n=105
<b>sNfL d1 (log)</b>	<b>r=0,316, p&lt;0.001***, n=161</b>	r=0.008, p=0.923, n=148	r=0.086, p=0.343, n=124
<b>sNfL d3 (log)</b>	<b>r=0,555, p&lt;0.001***, n=150</b>	r=0.068, p=0.42, n=141	r=0.065, p=0.484, n=117
<b>sNfL d5 (log)</b>	<b>r=0.574, p&lt;0.001***, n=123</b>	r=0.035, p=0.709, n=116	r=0.106, p=0.302, n=97
<b>sNfL d1/BL</b>	<b>r=0.316, p&lt;0.001***, n=129</b>	r=0.065, p=0.477, n=120	r=0.153, p=0.131, n=98
<b>sNfL d3/BL</b>	<b>r=0.532, p&lt;0.001***, n=118</b>	r=0.054, p=0.57, n=112	r=0.056, p=0.601, n=91
<b>sNfL d5/BL</b>	<b>r=0.551, p&lt;0.001***, n=96</b>	r=-0.027, p=0.801, n=91	r=0.127, p=0.269, n=77
<b>sNfL early log</b>	r=0.056, p=0.466, n=173	r=0.028, p=0.722, n=158	r=0.9, p=0.304, n=131
<b>sNfL late log</b>	<b>r=0.570, p&lt;0.001***, n=154</b>	r=0.043, p=0.61, n=145	r=0.125, p=0.176, n=119
<b>sNfL late/early log</b>	<b>r=0.46, p&lt;0.001***, n=149</b>	r=0.01, p=0.91, n=139	r=-0.017, p=0.856, n=116

Tabelle 3: Infarkt volumen, prä- und intrahospitale Zeiten und deren Auswirkungen auf das Biomarkerlevel; Korrelation mittels Spearman-Rho

## 4. Ergebnisse

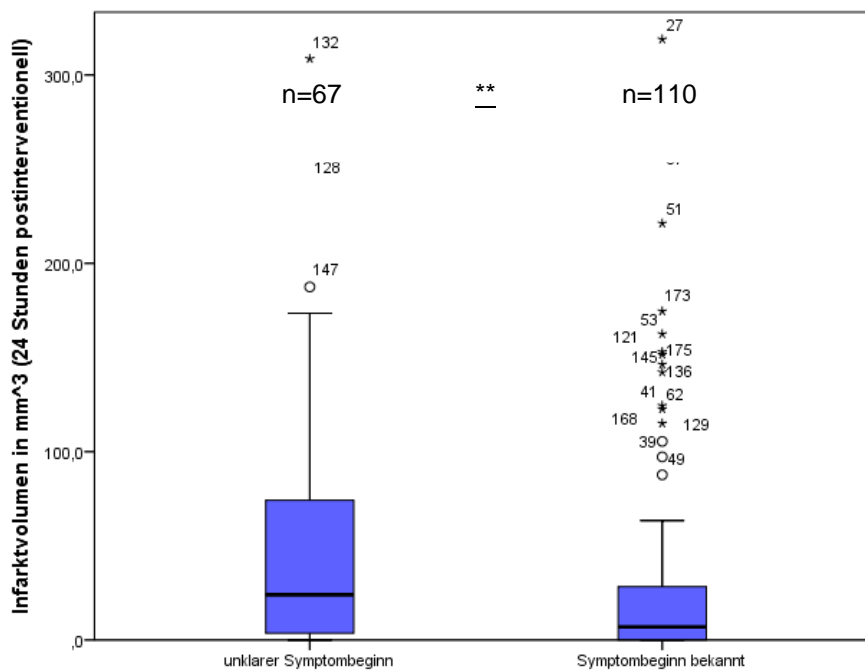


Abbildung 9: „unklarer Symptombeginn“ versus „Symptombeginn bekannt“ und Infarkt volumen [mm<sup>3</sup>] im Kontroll-CCT; Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normal verteilten Daten; „unklarer Symptombeginn“ (n=67; Median: 24,07; 25. Perzentil: 3,61; 75. Perzentil: 75,95) [mm<sup>3</sup>]; Symptombeginn bekannt (n=110; Median: 7,01; 25. Perzentil: 0; 75. Perzentil: 28,61) [mm<sup>3</sup>]; p=0,01\*\*

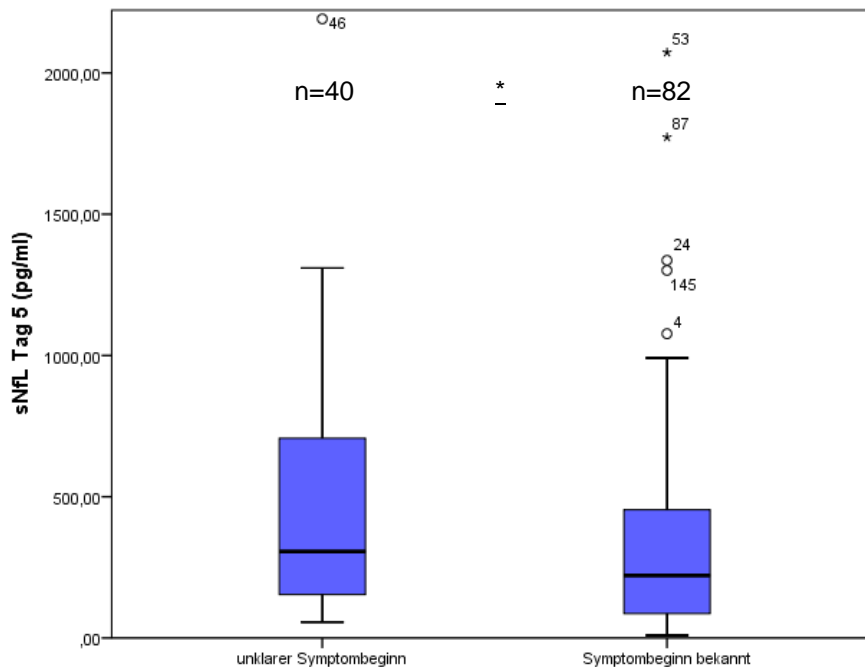


Abbildung 10: „unklarer Symptombeginn“ versus „Symptombeginn bekannt“ und sNfL [pg/ml] an Tag 5; Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normal verteilten Daten; „unklarer Symptombeginn“ (n=40; Median: 306,62; 25. Perzentil: 151,93; 75. Perzentil: 709,19) [pg/ml]; Symptombeginn bekannt (n=82; Median: 221,15; 25. Perzentil: 86,06; 75. Perzentil: 459,63) [pg/ml]; p=0,043\*

## 4. Ergebnisse

---

### 4.4 Zusammenhang zwischen sNfL-Spiegeln und Infarktvolumen im CCT

Insgesamt wurden 178 Kontroll-CCTs der Patienten hinsichtlich ihrer finalen Infarktgröße volumetriert. Davon zeigten 136 Kontroll-CCTs einen demarkierten Infarkt und bei 42 Patienten konnten keine radiologischen Zeichen einer Infarktdemarkation nachgewiesen werden. Von zwei Patienten konnten keine Kontroll-CCTs analysiert werden, da sie bereits vor der CT-Kontrolluntersuchung verstarben.

Den statistischen Auswertungen vorangestellt sei eine Übersicht, die zeigt, welche erhobenen Variablen signifikant mit dem Auftreten einer Infarktdemarkation im 24h-CCT korrelieren (Tabelle 4).

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der sNfL-Werte während des stationären Aufenthalts bei Patienten ohne Infarktdemarkation (n=17) und mit demarkiertem Infarkt (n=73): Baseline: (1.56 [1.33; 1.79] [pg/ml (log)] vs 1.63 [1.52;1.74] [pg/ml (log)]; p=0.742) d1: (1.73 [1.51; 1.96] [pg/ml (log)] vs 1.91 [1.8;2.02] [pg/ml (log)]; p=0.017) d3: (1.81 [1.58;2.04] [pg/ml (log)] vs 2.28 [2.17;2.39] [pg/ml (log)]; p<0.001) d5: (1.92 [1.68;2.15] [pg/ml (log)] vs 2.5 [2.38;2.61] [pg/ml (log)]; p<0.001); Bedingung: vollständiger Probensatz (n=90).

In weiteren Analysen ermittelten wir den Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktvolumens im 24h-CCT und einer Flusswiederherstellung im Rahmen der mechanischen Rekanalisation. Verglichen wurden dabei die Outcomes „keine Flusswiederherstellung“ (TICI 0,1 und 2a) (n=34, Median: 37.3; 25. Perzentil: 5.6; 75. Perzentil: 144.5) [mm<sup>3</sup>] und „Flusswiederherstellung“ (TICI 2b und 3) (n=140; Median: 8.6; 25. Perzentil: 0; 75. Perzentil: 31.7) [mm<sup>3</sup>]. In der Gruppe „keine Flusswiederherstellung“ zeigt sich ein signifikant größeres Infarktvolumen, als in der Gruppe, in der eine „Flusswiederherstellung“ erzielt werden konnte (p=0.001) (Abbildung 12).

In der Gruppe „keine Flusswiederherstellung (TICI≤2a)“ trat in 30 von 34 Fällen eine Infarktdemarkation auf (88.24%). Dagegen konnte in der Gruppe „Flusswiederherstellung (TICI≥2b)“ nur bei 102 von 140 Fällen eine Infarktdemarkation beobachtet werden (72.86%). Im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant (p=0.06).

Weiterhin kann gezeigt werden, dass ein hoher sNfL-Wert an Tag 1 positiv mit einem großen Infarktvolumen im 24h-CCT korreliert (Spearman-Rho) (n=161; r=0.316; p<0.001) (Abbildung 13). Gleiches gilt für den Quotienten aus sNfL BL und sNfL d1. Hier kann ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation mit dem Infarktvolumen im 24h-CCT nachgewiesen werden (Spearman-Rho) (n=129; r=0.316; p<0.001) (Abbildung 14).

#### 4. Ergebnisse

Eine ROC-Analyse zum Vorhersagewert der sNfL-Messungen für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT lieferte folgende Ergebnisse: Während der sNfL-Wert bei Aufnahme (AUC=0.53 [0.4;0.65] p=0.649) keine signifikanten Ergebnisse zeigt, können die sNfL-Werte an Tag 1 (AUC=0.64 [0.51; 0.76] p=0.032\*) und der Quotient d1/BL (AUC=0.71 [0.59;0.83] p=0.001\*\*\*) eine Infarktdemarkation vorhersagen (Abbildung 15).

	Infarktdemarkation	Keine Infarktdemarkation	p-Wert
<b>Anzahl (n)</b>	136 (75.6%)	42 (23.3%)	_____
<b>Alter (y)</b>	73.8 ± 12.4	76.2 ± 10.2	0.31
<b>Geschlecht: w</b>	75 (55.1%)	25 (59.5%)	0.62
<b>Baseline NIHSS</b>	15 [10;18]	15 [10;18]	0.9
<b>Flusswiederherstellung (TICI &lt; 2b)</b>	30 (22.1%)	4 (9.5%)	0.06
<b>Flusswiederherstellung (TICI ≥ 2b)</b>	102 (75%)	38 (90.5%)	
<b>TICI (postinterventionell)</b>			_____
<b>0</b>	18 (13.2%)	1 (2.4%)	
<b>1</b>	2 (1.5%)	0 (0%)	
<b>2a</b>	10 (7.4%)	3 (7.1%)	
<b>2b</b>	39 (28.7%)	9 (21.4%)	
<b>3</b>	63 (46.3%)	29 (69%)	
<b>Infarktvolumen (mm<sup>3</sup>)</b>	19.92 [6.65;75.05]	_____	_____
<b>PROZESSZEITEN</b>			
<b>Prähospitale Zeit (min)</b>	225 [110;540]	170 [61.25;475]	0.11
<b>Intrahospitale Zeit (min)</b>	111.5 [85;151.25]	105 [76;175]	0.71
<b>BIOMARKER-VERLAUF</b>			
<b>sNfL BL (pg/ml) n=141</b>	41.31 [24.12;70.45]	35.8 [23.8;71.95]	0.74
<b>sNfL d1 (pg/ml) n=161</b>	74.25 [45.97;134.47]	48.7 [29.1;88.1]	<b>0.017*</b>
<b>sNfL-Quotient d1/BL n=129</b>	1.66 [1.17;2.86]	1.04 [0.87;1.76]	<b>0.001***</b>

Tabelle 4: Risikofaktoren für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT; Vergleich nicht-normal verteilter Daten mittels Mann-Whitney-U-Test; kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test

## 4. Ergebnisse

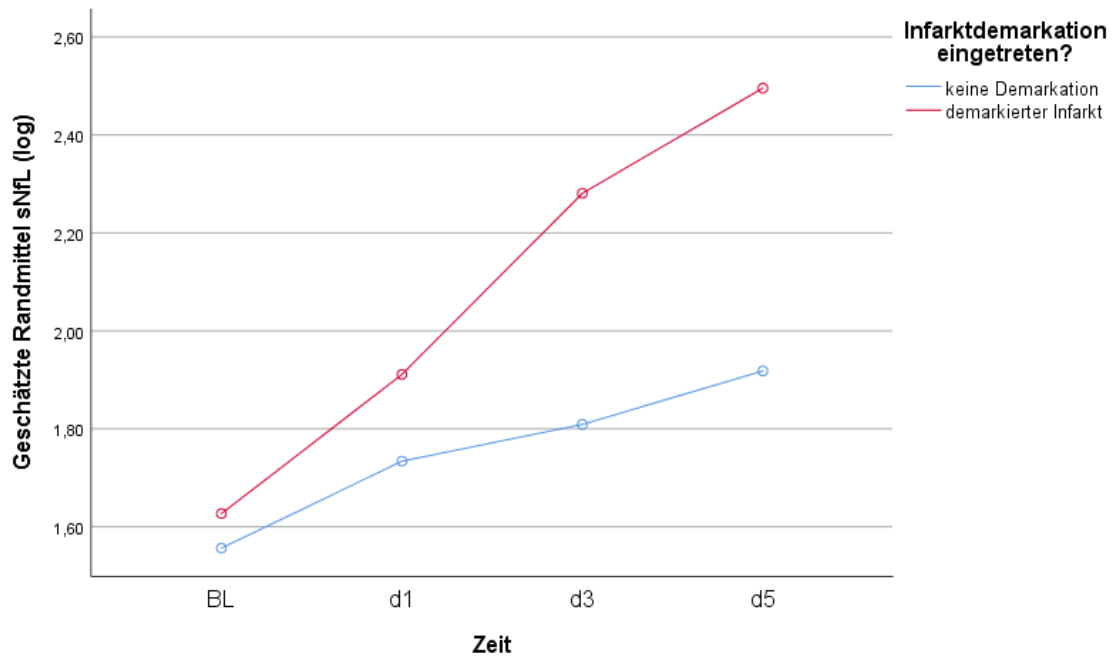


Abbildung 11: Anova mit Messwiederholung: „keine Demarkation“ (n=17) versus „demarkierter Infarkt“ (n=73); p-Werte ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test; Baseline: (1.56 [1.33; 1.79] [pg/ml (log)] vs 1.63 [1.52;1.74] [pg/ml (log)]; p=0.742) d1: (1.73 [1.51; 1.96] [pg/ml (log)] vs 1.91 [1.8;2.02] [pg/ml (log)]; p=0.017\*) d3: (1.81 [1.58;2.04] [pg/ml (log)] vs 2.28 [2.17;2.39] [pg/ml (log)]; p<0.001\*\*\*) d5: (1.92 [1.68;2.15] [pg/ml (log)] vs 2.5 [2.38;2.61] [pg/ml (log)]; p<0.001\*\*\*)

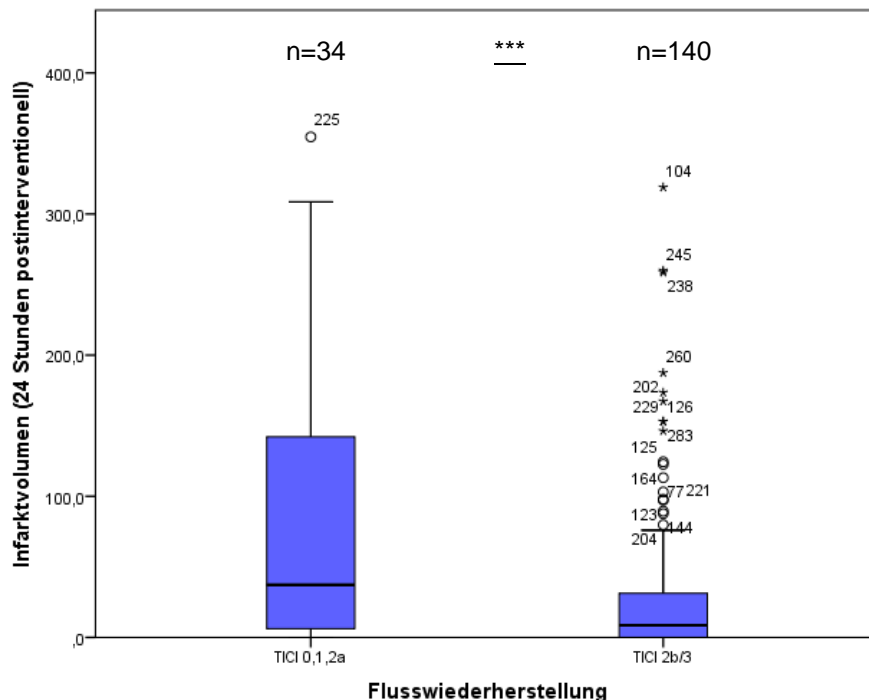


Abbildung 12: Zusammenhang von Flusswiederherstellung und Infarktvolume in mm<sup>3</sup>; Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normal verteilten Daten; <50% Flow Restoration (Tici 0,1,2a) (n=34; Median:37.3; 25. Perzentil: 5.6; 75. Perzentil: 144.5) [mm<sup>3</sup>] versus ≥50% Flow Restoration (Tici 2b,3) (n=140; Median: 8.6; 25. Perzentil: 0; 75. Perzentil: 31.7) [mm<sup>3</sup>] p=0.001\*\*\*;



## 4. Ergebnisse

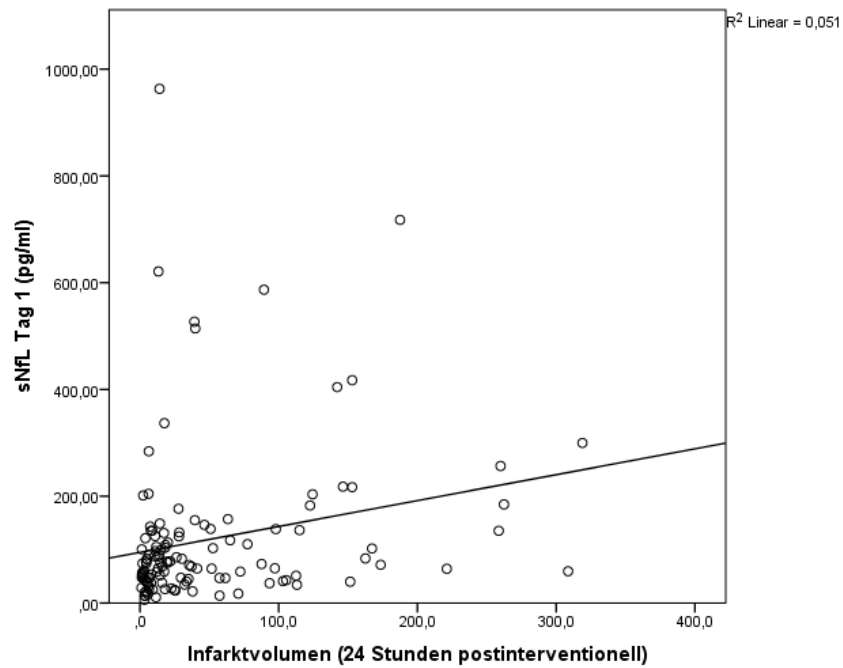


Abbildung 13: Korrelation von sNfL an Tag 1 und Infarkt volumen im 24h CCT (Korrelation mittels Spearman-Rho)  $n=161$ ;  $r=0.316$ ;  $p<0.001$ \*\*\*

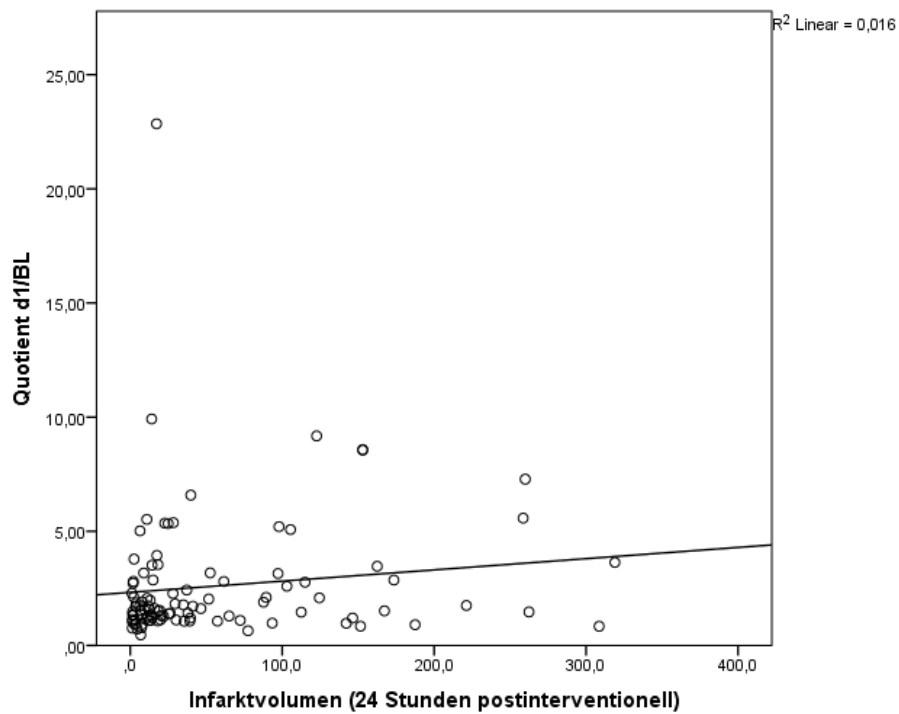


Abbildung 14: Korrelation von sNfL-Quotient d1/BL und Infarkt volumen im 24h-CCT (Korrelation mittels Spearman-Rho)  $n=129$ ;  $r=0.316$ ,  $p<0.001$

## 4. Ergebnisse

	AUC	95%CI	p-Wert
<b>sNfL BL</b> n=141	0.52	[0.40;0.64]	0.742
<b>sNfL d1</b> n=161	0.63	[0.52; 0.74]	<b>0.017*</b>
<b>sNfL-Quotient</b> d1/BL, n=129	0.71	[0.59;0.83]	<b>0.001***</b>

Tabelle 5: Vorhersagewert der sNfL-Spiegel für eine Infarktdemarkation im 24h CCT (Abb. 15) Fläche unter der Kurve (AUC) der Receiver operating characteristic curve (ROC) inkl. Angabe des 95% Konfidenzintervalls (95%CI);

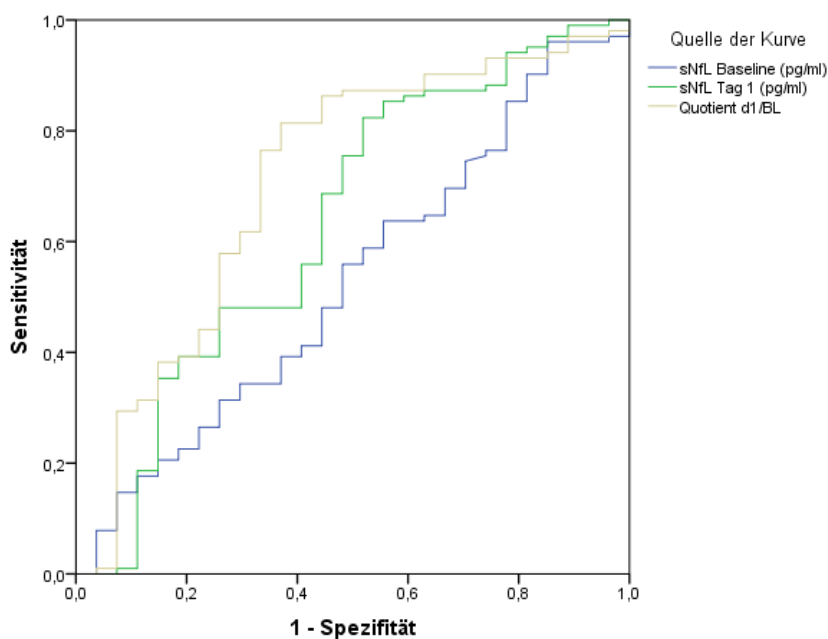


Abbildung 15: ROC-Kurve: Vorhersagewert der sNfL-Spiegel für eine Infarktdemarkation im 24h CCT: sNfL BL (n=141; AUC=0.52; 95%CI=[0.40;0.64] p=0.742); sNfL d1 (n=161; AUC=0.63; 95%CI=[0.52; 0.74] p=0.017\*); Quotient d1/BL (n=129; AUC=0.71; 95%CI=[0.59;0.83] p=0.001\*\*\*);

### 5. Diskussion

#### 5.1 Dynamik von sNfL und Bedeutung als Marker für neuroaxonalen Schaden

Die erste Fragestellung der vorliegenden Dissertation beschäftigt sich damit, ob Neurofilament Light Chain im Serum gemessen als Biomarker geeignet ist, um den neuroaxonalen Schaden bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall einzuschätzen. Weiterhin soll bewertet werden, wie sich sNfL in seiner zeitlichen Dynamik verhält, d.h. wie schnell sNfL ansteigt, und wann es sein Maximum nach einem ischämischen Schlaganfall erreicht.

Die Auswertung unserer Ergebnisse zeigt, dass das gemessene NfL im Serum während des gesamten stationären Aufenthalts der Patienten kontinuierlich ansteigt (Abbildung 5 und Abbildung 6). Weiterhin zeigen unsere Daten, dass bis Tag 5 bzw. bis Tag 9 das endgültige Maximum der sNfL-Konzentrationen noch nicht erreicht zu sein scheint. Es ist davon auszugehen, dass sNfL auch im weiteren Verlauf der Nachsorge weiter ansteigt, da ein Abfallen der Konzentrationskurve in unserem Patientenkollektiv nicht detektiert werden konnte. Wann sNfL schließlich seine höchste Konzentration im Serum erreicht, können unsere Daten aufgrund der eingeschränkten Nachbeobachtungszeit nicht endgültig aufzeigen. Tiedt et al. beschreiben, dass sNfL seinen Peak durchschnittlich am siebten Tag nach dem Auftreten eines Schlaganfalls erreicht und bis sechs Monate nach dem Schlaganfall gegenüber einer gesunden Vergleichskohorte erhöht bleibt (67). Limitierend wurden in dieser Studie aber nur Proben bis einschließlich zum siebten Tag nach dem Schlaganfall ausgewertet und anschließend bis zum Follow-Up nach 6 Monaten keine wiederholten Kontrollen durchgeführt, sodass die Autoren dieser Studie ebenfalls keine eindeutige Aussage über die Dynamik bzw. den Peak von sNfL nach einem akuten Schlaganfall treffen konnten.

Pedersen et. al. beschreiben, dass sie in einem vergleichbaren Patientenkollektiv die höchsten Serumspiegel von sNfL erst nach drei Monaten verzeichneten. Weiterhin konnten die Autoren auch sieben Jahre nach dem Schlaganfall noch erhöhte sNfL-Spiegel im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (63). Im Unterschied zu unseren Messungen erfolgten in der Studie von Pedersen et. al. die Blutentnahmen im Median nach 4 Tagen, nach 3 Monaten und bei einem Teil der Patienten in einer Substudie nach 7 Jahren. Die Autoren zeigten zwar, dass sNfL 3 Monate nach dem Schlaganfall in einer etwa 1,5-fach höheren Konzentration messbar war als in der Akutphase, aufgrund der geringen Anzahl an Messzeitpunkten lässt sich eine Kinetik auch aus dieser Studie allerdings nicht eindeutig herleiten. 7 Jahre nach dem Schlaganfall zeigte sich ein Messwert, der unterhalb der Konzentration in der Akutsituation lag. Über den Verlauf zwischen den Messungen kann hier keine Aussage getroffen werden.

## 5. Diskussion

---

Hieraus lässt sich ableiten, dass sNfL als Biomarker aufgrund seiner langsamen Dynamik, bzw. seines verzögert messbaren Anstiegs im Serum, eher für die spätere Evaluation der klinischen Prognoseabschätzung der Schlaganfallpatienten und für das funktionelle Langzeit-Outcome wahrscheinlich eine wichtigere Rolle spielen dürfte, als für Therapieentscheidungen in der Akutsituation, wie z.B. für die Indikationsstellung einer mechanischen Thrombektomie. Dies liegt darin begründet, dass eine relevante Erhöhung von sNfL sich in der Akutphase des Schlaganfalls (mittlere Messzeit der Baseline-Probe nach Symptombeginn in unserem Kollektiv: 244 min [120;442]; n=88) noch nicht nachweisen lässt, bzw. dieser frühe Wert in unseren Daten wenig prädiktiv für das Infarktvolumen nach 24h im cCT oder das funktionelle Outcome nach 90 Tagen war.

Die vorliegenden Daten unterstützen die Theorie, dass der entstandene neuroaxonale Schaden durch die zerebrale Ischämie zu einer relevanten Freisetzung des neuronalen Intermediärfilaments NfL in das Blutserum führt. Unsere Messungen von NfL mittels Simoa-Verfahren deuten darauf hin, dass während der ersten Tage nach einem ischämischen Schlaganfall kontinuierlich neuronale Proteine nach dem Gewebeuntergang wahrscheinlich zunächst in den Liquor, und dann zeitverzögert auch ins periphere Blut freigesetzt werden, welche wir haben messen können. (72)

Eine Messung von NfL im Liquor könnte somit prinzipiell aussagekräftigere Werte für eine Entscheidung in der Akuttherapie liefern, als die Bestimmung im Serum. In der Akutsituation des ischämischen Schlaganfalls ist eine Lumbalpunktion zur Liquorgewinnung allerdings zeitaufwendig, mit Risiken behaftet und nicht praktikabel, vor allem wenn es um eine potentielle medikamentöse Akuttherapie geht (Thrombolyse), bei der eine vorangegangene Lumbalpunktion als Gegenanzeige einer denkbaren systemischen Lysetherapie mit rt-PA betrachtet wird. In der vorliegenden Studie analysierten wir deshalb die Dynamik von NfL im Blutserum, um die Wertigkeit des Biomarkers NfL für die klinische Akutversorgung zu evaluieren.

Unsere Daten konnten belegen, dass die Freisetzung von NfL ins Blut über mehrere Tage hinweg in steigender Konzentration stattfindet. Dies bedeutet, dass sich ein schwerer Schlaganfall nicht in einer Baseline-Probe (unmittelbar nach Aufnahme des Patienten) detektieren lässt, sondern sich erst in den Messungen nach mehreren Tagen deutlich von einem leichteren Schlaganfall, gemessen an klinischen Skalen wie dem NIHSS, abgrenzt. Verzögerungen in der Akutbehandlung dürften sich somit nicht unmittelbar in stark erhöhten Baseline-Werten niederschlagen, sie könnten aber zu einem größeren Infarktkern führen, welcher sich dann in den Folgemessungen in einem Anstieg von sNfL manifestiert. Eine Hauptursache hierfür ist wahrscheinlich eine verzögerte und anhaltende Freisetzung von NfL

aus dem ZNS, das wiederum erst über den Liquor in die Peripherie (Blut) gelangen muss, damit es in Serummessungen detektiert werden kann (50, 72).

Im Hinblick auf die oben beschriebene Fragestellung lässt sich zusammenfassen, dass NfL im Serum zuverlässig messbar ist und in den ersten Tagen nach einem ischämischen Schlaganfall im Serum kontinuierlich ansteigt. Serielle Blutentnahmen ermöglichen es, den Biomarker NfL in seiner Dynamik zu beurteilen und Aussagen über die Schwere eines entstandenen neuroaxonalen Schadens zu treffen. In Zusammenschau mit anderen Befunden wie Laborwerten, Bildgebung und Klinik des Patienten, könnte sNfL als zusätzlicher Parameter eine Hilfestellung für diagnostische und therapeutische Entscheidungen im klinischen Alltag nach der akuten Schlaganfalltherapie geben. Für die Akutsituation des ischämischen Schlaganfalls und die Indikationsstellung therapeutischer Optionen wie z.B. die der mechanischen Thrombektomie, scheint der Marker aber aufgrund seiner verzögerten Freisetzung in das Blut nicht primär geeignet zu sein.

### 5.2 sNfL-Messungen zeigen einen Vorteil der Kombination von intravenöser Lysetherapie mit mechanischer Thrombektomie an

In einem nächsten Schritt der Datenauswertung wurden die sNfL-Spiegel von Patienten, die vor der mechanischen Rekanalisation eine zusätzliche intravenöse Lysetherapie erhielten, mit denen von Patienten, bei denen keine zusätzliche intravenöse Lyse erfolgte, verglichen.

Unserer Hypothese zufolge führt eine frühe intravenöse Lysetherapie vor der mechanischen Rekanalisation zu einer (teilweisen) Wiedereröffnung der betroffenen Arterie, damit zu einer früheren Verbesserung der cerebralen Perfusion und könnte letztlich weiteren neuroaxonalen Schaden vermeiden. Dies sollte sich dann auch in geringeren sNfL-Werten während des stationären Aufenthalts widerspiegeln.

Beim Vergleich der Baseline-Proben, sowie der d3- und der d5-Proben ergeben sich signifikant höhere sNfL-Werte bei den Patienten, die keine Lysetherapie vor der mechanischen Rekanalisation erhielten. Lediglich beim Vergleich der d1-Proben lässt sich kein eindeutig signifikanter Unterschied feststellen (Abbildung 7). Ein ebenfalls signifikanter Vergleich der Early- gegenüber der Late-Kohorte unterstreicht diesen Trend nochmals (Abbildung 8).

Diese Ergebnisse deuten möglicherweise darauf hin, dass die Kombination aus Lysetherapie und mechanischer Thrombektomie einer alleinigen Rekanalisation überlegen ist. Der Unterschied in den gemessenen sNfL-Werten zwischen den Gruppen könnte aber auch

## 5. Diskussion

---

alleinig daraus resultieren, dass die Patienten, die eine Lysetherapie erhielten, insgesamt schneller behandelt wurden und somit einen geringeren neuronalen Schaden aufwiesen. Tabelle 2 zeigt, dass Patienten, die eine intravenöse Lysetherapie vor mechanischer Rekanalisation erhielten, im Median nach bereits 140 Minuten nach dem Auftreten von klinischen Symptomen in der Klinik eintrafen. Patienten, die ausschließlich mechanisch rekanalisiert wurden, hatten im Median eine prähospitalen Zeit von 475 Minuten und wurden somit deutlich später therapiert, was die höheren NfL-Spiegel zumindest teilweise erklären kann. Viele dieser Patienten kamen daher außerhalb des für die systemische Lyse-Therapie zugelassenen Zeitfensters von 4,5 Stunden, ein Faktor, der bekanntermaßen mit einer größeren Infarktgröße und schlechterem Outcome assoziiert ist („time is brain“). Ein weiterer Grund für das Ausbleiben der systemischen Lysetherapie vor der Thrombektomie dürfte eine bestehende Therapie mit Antikoagulantien sein, bei denen eine Lyse-Therapie wegen der Einblutungsrisiken nicht empfohlen wird. Diese Patienten waren überproportional in der Gruppe der nicht-lysierten Patienten vertreten (38.7% vs. 4.6%).

In der klinischen Praxis wird von einigen Autoren propagiert, dass bei einer bevorstehenden Thrombektomie eine systemische Lysetherapie entbehrlich sein könnte. Yang et al. konnten in einer Kohorte von 656 Patienten mit Großgefäßverschlüssen zeigen, dass die alleinige Thrombektomie, gemessen am funktionellen Outcome nach 90 Tagen, der kombinierten Behandlung aus Lysetherapie und mechanischer Rekanalisation nicht unterlegen sein soll (73). Einschränkend zu dieser Untersuchung muss angemerkt werden, dass das überwiegende chinesische Patientenkollektiv nicht ohne weiteres auf europäische Kollektive übertragbar ist, wobei Untersuchungen an kaukasischen Patienten ähnliche Ergebnisse zeigen konnten (74). Aktuelle Studien aus dem Jahr 2022 von Mitchell et. al. bzw. von Fischer et. al. weisen dagegen auf einen Vorteil der kombinierten Therapie aus intravenöser Lyse und mechanischer Rekanalisation hin, sodass momentan (Stand März 2023) bei Patienten, die sich im 4,5-Stunden-Zeitfenster vorstellen und für eine endovaskuläre Schlaganfalltherapie in Betracht kommen, die keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolysetherapie haben, diese auch so früh wie möglich empfohlen wird. (75, 76)

Als Einschränkung unserer Ergebnisse muss angemerkt werden, dass der Grund, warum bei den Patienten keine Lysetherapie erfolgte, ebenfalls berücksichtigt werden sollte. So handelte es sich bei den Patienten ohne Lysetherapie vermutlich häufiger um Fälle mit einem Wake-up-Stroke und Patienten, die schon nicht mehr im 4,5-Stunden-Zeitfenster lagen oder die eine Kontraindikation für die Lysetherapie aufwiesen (z.B. eine orale Antikoagulation, einen Schlaganfall in den letzten drei Monaten, eine erhöhte Blutungsneigung, aktive Malignome u.v.a.). Die Patienten, die keine Lysetherapie erhielten, hatten dementsprechend schon von Beginn an eine schlechtere Prognose und würden erwartungsgemäß einen größeren neuroaxonalen Schaden erleiden.

Umso wichtiger erscheint dadurch aber die mechanische Thrombektomie mittels Stent-Retriever, die als Verfahren gerade für Patienten mit Großgefäßverschlüssen im vorderen Kreislauf (ICA, MCA, ACA) geeignet ist. Insgesamt kommen in der klinischen Praxis aber lediglich 5-10% der Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall für eine mechanische Rekanalisation in Frage (77, 78), meistens da es sich sonst um kleinere Schlaganfälle ohne angehbaren Gefäßverschluss handelt oder die Patienten zu spät und mit bereits demarkierten Infarkten bzw. fehlender „Penumbra“ die Klinik erreichen.

Zusammenfassend kann anhand unserer Ergebnisse der bestehenden Empfehlung (79) für die intravenöse Lysetherapie vor einer mechanischen Rekanalisation beigeplichtet werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Eine individuelle Nutzen-/Risiko-Abwägung muss hier weiterhin im Vorfeld durchgeführt werden.

### 5.3 Lange prähospitalen Zeiten gehen mit erhöhten sNfL-Spiegeln einher

„Time is brain“ gilt als einer der Grundsätze in der Behandlung des ischämischen Schlaganfalls (80). Ein verzögerungsfreier Ablauf in der Rettungskette und der Akutbehandlung ist essenziell für das spätere Outcome des Patienten. Dabei geht es in erster Linie um die Begrenzung des sogenannten „Tissue at risk“ bzw. der Penumbra, also dem Gewebe, das durch eine frühzeitige Revaskularisierung der betroffenen Arterie noch zu retten ist. Ein optimaler Zeitablauf zwischen Symptombeginn und Revaskularisierung sollte so, wie in Abbildung 16 dargestellt, aussehen:

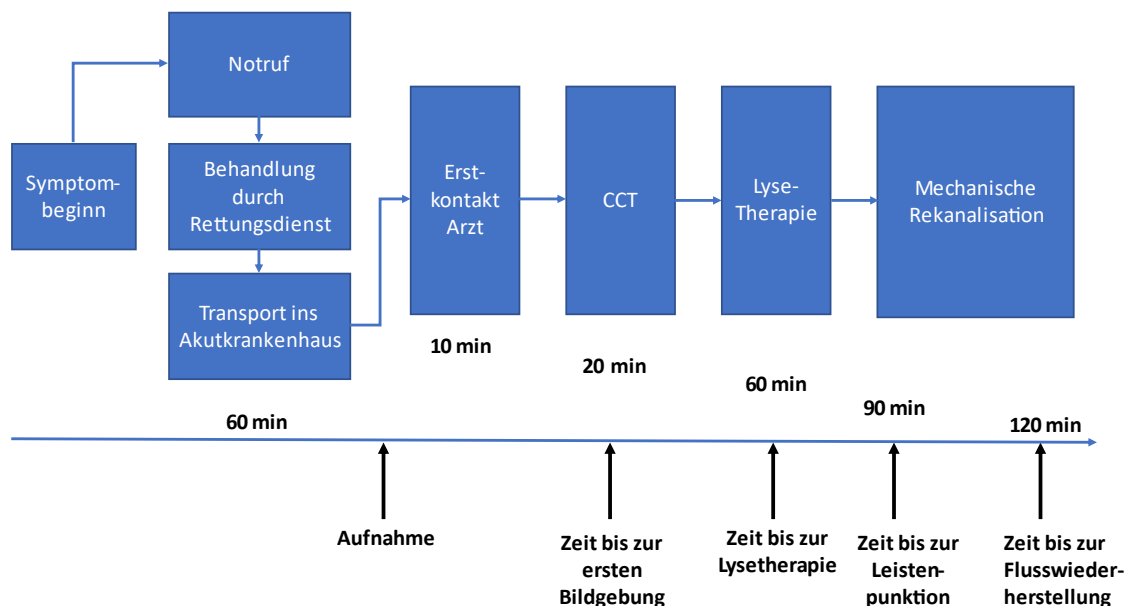


Abbildung 16: Optimaler Zeitablauf einer Schlaganfallbehandlung

Die Erfassung der prä- und intrahospitalen Zeiten sollte Ergebnisse dazu liefern, ob eine längere Zeitspanne zwischen Symptombeginn bis zur Flusswiederherstellung, die erwartungsgemäß mit einem größeren neuroaxonalen Schaden und einem konsekutiv schlechten Outcome einhergeht, auch akut mit signifikant höheren sNfL-Werten zusammenhängt.

Zu diesem Zweck werteten wir die Zeitspanne zwischen „Symptombeginn“ und Aufnahme im Schlaganfallzentrum (prähospitaler Zeit) und die Dauer von Aufnahme bis Flusswiederherstellung nach Thrombektomie (TICI  $\geq 2b$ ) (intrahospitaler Zeit) systematisch aus (Tabelle 3). Bei den intrahospitalen Zeiten differenzierten wir nochmals zwischen den Intervallen von Aufnahme bis zur ersten Bildgebung, Lysetherapie, Leistenpunktion und intrakranieller Flusswiederherstellung (periprozedurale Zeiten).

Entgegen unserer Hypothese können wir nur wenige signifikante Korrelationen zwischen der Länge der erhobenen Zeitspannen und der Höhe der gemessenen sNfL-Spiegel ermitteln. Wir führen dies darauf zurück, dass der Austritt von sNfL aus den Neuronen in den Liquor und ins Blutserum -wie bereits oben beschrieben- binnen mehrerer Tage bis Wochen erfolgt bzw. ansteigt und sNfL damit als Biomarker für den Einsatz in der Akutsituation weniger geeignet sein dürfte.

Wir können allerdings zeigen, dass Patienten, die erheblich länger gebraucht haben, um zu einer Behandlung in die Klinik zu kommen, z.B. nach einem Wake-Up-Stroke oder nachdem



## 5. Diskussion

---

sie von Angehörigen nach unklarer Zeit aufgefunden wurden, signifikant größere Infarktvolumina im 24h-CCT, und höhere sNfL-Spiegel an Tag 5 aufweisen (Abbildung 9 und Abbildung 10). Dies spricht dafür, dass sNfL in der Lage ist, die Größe der cerebralen Ischämie während des stationären Aufenthaltes annäherungsweise abzubilden und eng mit der Infarktausdehnung (bzw. dem Volumen an untergegangenen Hirngewebe) korreliert.

Die erhobenen sNfL-Werte könnten so nach dem Schlaganfallereignis zusätzliche Informationen darüber liefern, ob der Patient zeitnah nach Symptombeginn therapiert wurde, oder ob eine lange Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Therapie verging. In Fällen mit unklarer Anamnese bezüglich des Eintretens der ersten Symptome, z.B. bei bewusstlos vorgefundenen Patienten mit unklarem Zeitfenster, könnten die sNfL-Messungen so retrospektiv Rückschlüsse auf den Zeitpunkt des Symptombeginns zulassen. Daraus ergeben sich dann ggf. therapeutische Konsequenzen, wie z.B. eine engere Monitorüberwachung, eine striktere Blutdruckeinstellung oder eine großzügigere Kontrollbildgebung bei denkbarer drohender Schwellung des Infarktes insbesondere bei intensivpflichtigen Patienten. In der Akutphase sind die erhobenen Daten allerdings nur sehr eingeschränkt für diagnostische und therapeutische Entscheidungen verwertbar.

Weiterführend gibt es aktuelle Forschungsdaten, die sich mit sNfL als Parameter für das langfristige Outcome von Schlaganfallpatienten beschäftigten. Uphaus et al. zeigten bereits 2019 anhand einer Schlaganfall-Kohorte mit 211 Patienten, dass sNfL als prädiktiver Marker geeignet ist, um das funktionelle Outcome bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall vorherzusagen. Dabei wurden die gemessenen sNfL-Werte in Bezug zur modified Rankin Scale (mRS) nach 90 Tagen gesetzt (50). Hierbei war sNfL in der Lage, ein ungünstiges klinisches Outcome nach 90 Tagen vorherzusagen. Ähnliche Ergebnisse erhielten Rahmig et al., die 2021 in einer weiteren Studie zeigen konnten, dass sNfL geeignet ist, um bei Patienten, die nach Großgefäßverschlüssen interventionell mittels mechanischer Thrombektomie behandelt wurden, das funktionelle Outcome zu bestimmen (83). Limitiert war die letztere Studie durch die relativ kleine Kohorte (n=25) und dadurch, dass sNfL nur bis zum siebten Tag nach dem Schlaganfall bestimmt wurde und somit ebenfalls keine seriellen Folgemessungen verfügbar waren.

Auch Gendron et al. sahen 2020 einen Zusammenhang zwischen hohen sNfL-Messwerten und einer gesteigerten Mortalität der Patienten drei und sechs Monate nach dem Ereignis, sowohl bei ischämischen, als auch bei hämorrhagischen Infarkten, und unterstützen somit die Hypothese, dass sNfL als Prädiktor für das funktionelle Outcome nach einem Schlaganfall geeignet ist (84).

Der entstandene neuroaxonale Schaden bei einem ischämischen Schlaganfall geht mit erhöhten sNfL-Messwerten nach fünf Tagen einher, die in der Akutsituation zwar nur wenige zusätzliche Informationen liefern, aber im Hinblick auf die Langzeitprognose der Patienten ein wertvoller Parameter für das funktionelle Outcome und die Alltagsfähigkeiten nach 90 Tagen sein könnte.

### 5.4 sNfL-Werte als prädiktiver Marker für eine Infarktdemarkation im 24h-CCT

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Kontroll-CCTs der Patienten 24 Stunden nach erfolgter Thrombektomie, in der die Infarktausdehnung abgeschätzt werden kann. Wir erstellten die Hypothese, dass Patienten mit großen neuroaxonalen Schäden und hohen sNfL-Spiegeln im 24h-CCT eher größere demarkierte Infarkte aufweisen dürften. Es sollte überprüft werden, ob sNfL eine prädiktive Aussagekraft für das Auftreten einer Infarktdemarkation hat und somit zur Einschätzung der Vortest-Wahrscheinlichkeit für das 24h-CCT geeignet sein könnte. Dies könnte dann in der klinischen Routine genutzt werden, um ggf. auf ein erneutes CCT zu verzichten und auf diese Weise Ressourcen zu schonen und eine erneute Strahlenbelastung des Patienten zu vermeiden.

Tabelle 4 zeigt, dass der an Tag 1 erhobene sNfL-Wert, sowie der Quotient aus sNfL-Wert an Tag 1 / Baseline, also der initialen Dynamik des Biomarkers, signifikant mit dem Auftreten einer Infarktdemarkation korrelieren. Abbildung 13 und Abbildung 14 verdeutlichen diesen Zusammenhang nochmals grafisch. Abbildung 11 zeigt, dass die sNfL-Werte der Patienten mit Infarktdemarkation im Verlauf des stationären Aufenthalts signifikant stärker ansteigen, als es bei Patienten ohne Demarkation der Fall ist. Dies bekräftigt unsere Hypothese und zeigt nochmals, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infarktdemarkation und erhöhten sNfL-Spiegeln bestehen könnte und sNfL zuverlässig in der Lage ist, den eingetretenen strukturellen neuroaxonalen Schaden abzubilden. In einer zusätzlichen Analyse konnten wir zeigen, dass das Infarktvolumen von Patienten im 24h-CCT signifikant geringer ist, wenn im Rahmen der mechanischen Rekanalisation eine Flusswiederherstellung mit einem TICI-Score von 2b oder 3 erreicht wurde (Abbildung 12) (85).

Um zu beantworten, wie zuverlässig unsere sNfL-Messungen letztlich das Auftreten einer Infarktdemarkation im 24h-CCT vorhersagen können, führten wir mehrere ROC-Analysen durch (Tabelle 5). Während der sNfL-Wert bei Aufnahme keine signifikanten Ergebnisse liefert, können die sNfL-Werte an Tag 1 und der Quotient aus d1/BL mit hoher Signifikanz eine Demarkation im CCT vorhersagen (Abbildung 15). Die vorliegenden Signifikanzen zeigen, dass lediglich der sNfL-Quotient aus d1/BL Aussagen über das Auftreten einer Demarkation

## 5. Diskussion

---

noch vor der Durchführung des Kontroll-CCTs nach 24h treffen könnte, und somit für die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit in Frage käme. Die große Streubreite der Messungen lassen aber eine derzeitige klinische Anwendung nur eingeschränkt möglich erscheinen.

Auch andere Biomarker könnten prinzipiell geeignet sein, um auf das Infarktvolumen oder das funktionelle Outcome von Schlaganfallpatienten zu schließen. Bereits 2001 untersuchte die deutsche Arbeitsgruppe von Bertsch et al. das von Astrozyten freigesetzte Protein S-100B (S-100 calcium binding protein B). Es konnte gezeigt werden, dass im Blut von Schlaganfallpatienten bereits nach acht Stunden deutlich höhere Messwerte detektierbar waren, als bei gesunden Vergleichspersonen. Außerdem korrelierte S-100B auch mit einem vergrößerten Infarktvolumen im CCT. Ähnliche Ergebnisse konnten die Autoren auch für GFAP ermitteln (86). Neuere Ergebnisse aus dem Jahr 2020 von der indonesischen Arbeitsgruppe um Prodjohardjono et al. zeigten, dass auch VEGF mit dem Infarktvolumen von Schlaganfallpatienten und deren funktionellem Outcome korreliert (87). Die hier genannten Studien sind exemplarisch für diverse Forschungen zu Biomarkern und deren potenzieller Aussagekraft über die Prognose von Schlaganfallpatienten. Letztlich konnte bislang jedoch keiner der genannten Marker die aktuell geläufige CT-Diagnostik ersetzen, sondern allenfalls ergänzen. Der Grund hierfür ist, dass die Computertomographie eine Infarktdemarkation und das Infarktareal in den meisten Fällen definitiv nachweisen kann. In der Akutsituation kann dann eine Entscheidung getroffen werden, ob eine Lysetherapie bzw. eine mechanische Thrombektomie indiziert ist, oder ob das Risiko einer Blutung aufgrund eines ausgedehnten Infarkts vielleicht doch größer als der Nutzen der Therapie ist. Auch zur Bewertung des Therapieerfolgs und zur Verlaufskontrolle nach 24 Stunden stellt die zerebrale Bildgebung weiterhin den Goldstandard in der Schlaganfallnachsorge dar. Die vielfältigen Erkenntnisse aus einer CT- oder MRT-Diagnostik werden durch die bislang untersuchten Biomarker nur unzureichend abgebildet. Darüber hinaus ist eine Ursache der strukturellen Schädigung durch die Biomarker meist nicht möglich: Lassen sich im CCT und cMRT klar voneinander unterscheiden, ob eine sekundäre Blutung oder eine Ischämie den Schaden verursacht hat, ist diese Differenzierung mittels sNfL nicht möglich. Allerdings können sie als Verlaufsparemeter in der Nachsorge ergänzend eingesetzt werden.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass Patienten mit großen demarkierten Infarkten ab Tag 1 auch durchschnittlich höhere sNfL-Spiegel aufweisen. Klinisch könnte der d1/BL-Quotient zur Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für das 24h-CCT geeignet sein, um das Auftreten einer Infarktdemarkation abzuschätzen. Da das 24h-CCT aber weitaus mehr Erkenntnisse liefert, z.B. auch ob Nachblutungen aufgetreten sind, ob es durch eine Ödembildung zu einem Anstieg des ICP mit einer Mittellinienverlagerung gekommen ist, oder

## 5. Diskussion

---

welche Hirnareale genau betroffen sind etc., und die Streubreite der Messungen in unserem Kollektiv relativ groß war, kann ein einzelner Biomarker wie sNfL diese Diagnostik aktuell nicht ersetzen. sNfL-Messungen könnten aber auch in diesem Bereich ergänzend eingesetzt werden, um als Verlaufsparemeter in der post-Akut-Phase des Schlaganfalls Patienten zu dienen, um eine patientenindividuelle Ressourcenallokation (z.B. eine intensivierete rehabilitative Maßnahme) zu steuern.

### 6. Zusammenfassung

Im Zeitraum von Januar 2019 bis Januar 2020 wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 180 Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall, die systemisch lysiert und/oder thrombektomiert worden sind, klinisch untersucht und zusätzlich serielle Blutentnahmen zur Bestimmung von sNfL durchgeführt. Die Auswertung der Daten und die Analyse der Proben ergaben im Rahmen der vorliegenden Dissertation folgende Ergebnisse:

Bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall und nachgewiesenem Gefäßverschluss steigt NfL im Serum während der ersten fünf Tage nach dem Schlaganfall kontinuierlich an und ist somit in seiner Dynamik zuverlässig messbar.

Bei Patienten, die vor der mechanischen Thrombektomie zusätzlich eine intravenöse Lysetherapie erhalten haben, sind im Verlauf niedrigere sNfL-Werte messbar. Ein geringerer neuroaxonaler Schaden durch die zusätzliche Lyse-Therapie ist daher anzunehmen.

In der Analyse der prä- und intrahospitalen Prozesszeiten der Intervention zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang auf das Biomarkerlevel. Dies liegt am ehesten darin begründet, dass die interindividuelle Infarktgröße einer sehr großen Varianz unterliegt und die Streubreite der Messungen dementsprechend zu groß ist.

Hohe sNfL-Spiegel an Tag 1 gehen mit einem größeren Infarktvolumen im 24h-CCT einher und könnten prädiktiv für das Auftreten einer Infarktdemarkation sein.

Zusammenfassend ist die Messung von NfL im Serum eine ergänzende Methode, um zusätzliche Erkenntnisse über den möglichen neuroaxonalen Schaden eines Patienten nach akutem ischämischem Schlaganfall zu gewinnen und künftige Therapieentscheidungen und -risiken abzuwägen. Eine weiterführende Anamnese und Diagnostik kann in der klinischen Routineversorgung alleinig durch die Bestimmung der sNfL-Spiegel allerdings nicht ersetzt werden.

### 7. Literaturverzeichnis

1. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2019;14(8):806-17.
2. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in neurology*. 2018;38(2):208-11.
3. Misselwitz B, Grau A, Berger K, Bruder I, Burmeister C, Hermanek P, et al. [Quality of care of acute ischemic stroke in Germany 2018]. *Der Nervenarzt*. 2020;91(6):484-92.
4. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):439-58.
5. Favate AS, Younger DS. Epidemiology of Ischemic Stroke. *Neurologic clinics*. 2016;34(4):967-80.
6. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(20).
7. Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: An overview of clinical and preclinical studies. *Experimental neurology*. 2021;335:113518.
8. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10069):655-66.
9. Vega RA, Valadka AB. Natural History of Acute Subdural Hematoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2017;28(2):247-55.
10. Coutts SB. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):82-92.
11. 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.
12. 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.
13. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiologic clinics of North America*. 2019;57(6):1093-108.
14. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurologic clinics*. 2008;26(4):871-95, vii.
15. Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2020;1866(4):165260.
16. Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(2):386-414.
17. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(15):1804-18.
18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
19. Wachter R, Gröschel K. [Acute treatment and secondary prophylaxis of ischemic stroke : An excellent example for personalized medicine]. *Der Internist*. 2018;59(3):241-51.
20. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *American family physician*. 2015;91(8):528-36.
21. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Critical care medicine*. 2020;48(11):1654-63.
22. Haußmann A. [Intravenous lysis treatment in acute stroke treatment-latest situation]. *Der Radiologe*. 2019;59(7):632-6.

## 7. Literaturverzeichnis

---

23. Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:l6983.
24. El-Koussy M, Schroth G, Brekenfeld C, Arnold M. Imaging of acute ischemic stroke. *European neurology*. 2014;72(5-6):309-16.
25. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2001;22(8):1534-42.
26. Bouchez L, Sztajzel R, Vargas MI, Machi P, Kulcsar Z, Poletti PA, et al. CT imaging selection in acute stroke. *European journal of radiology*. 2017;96:153-61.
27. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359(13):1317-29.
28. Prabhakaran S, Ruff I, Bernstein RA. Acute stroke intervention: a systematic review. *Jama*. 2015;313(14):1451-62.
29. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England journal of medicine*. 2018;379(7):611-22.
30. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;378(8):708-18.
31. Leslie-Mazwi TM, Hamilton S, Mlynash M, Patel AB, Schwamm LH, Lansberg MG, et al. DEFUSE 3 Non-DAWN Patients. *Stroke*. 2019;50(3):618-25.
32. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10029):1723-31.
33. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;378(1):11-21.
34. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(2):310-31.
35. Lambrinos A, Schaink AK, Dhalla I, Krings T, Casaubon LK, Sikich N, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2016;43(4):455-60.
36. Uphaus T, Singer OC, Berkefeld J, Nolte CH, Bohner G, Niederkorn K, et al. Safety of endovascular treatment in acute stroke patients taking oral anticoagulants. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2017;12(4):412-5.
37. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2020;26(2):268-86.
38. Meyer L, Alexandrou M, Flottmann F, Deb-Chatterji M, Abdullayev N, Maus V, et al. Endovascular Treatment of Very Elderly Patients Aged  $\geq 90$  With Acute Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(5):e014447.
39. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *The New England journal of medicine*. 2020;383(3):252-60.
40. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.
41. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(9):Cd000197.
42. Uphaus T, Gröschel K. [Duplex Sonography of the Brain-Supplying Arteries - Pitfalls]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2018;86(11):718-30.
43. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vascular health and risk management*. 2015;11:437-50.
44. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):178-94.

## 7. Literaturverzeichnis

---

45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1330-93.
46. Smythe MA, Parker D, Garwood CL, Cuker A, Messé SR. Timing of Initiation of Oral Anticoagulation after Acute Ischemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):55-71.
47. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2335-42.
48. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169.
49. Gittler M, Davis AM. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Jama*. 2018;319(8):820-1.
50. 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.
51. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019;90(8):870-81.
52. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature reviews Neurology*. 2018;14(10):577-89.
53. Gentil BJ, Tibshirani M, Durham HD. Neurofilament dynamics and involvement in neurological disorders. *Cell and tissue research*. 2015;360(3):609-20.
54. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2019;25(5):678-86.
55. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2017;9(4).
56. Duerig 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. *Journal of stroke*. 2018;20(2):228-38.
57. 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.
58. Hendricks R, Baker D, Brumm J, Davancaze T, Harp C, Herman A, et al. Establishment of neurofilament light chain Simoa assay in cerebrospinal fluid and blood. *Bioanalysis*. 2019;11(15):1405-18.
59. Leppert D, Kuhle J. Blood neurofilament light chain at the doorstep of clinical application. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2019;6(5):e599.
60. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2018;141(8):2382-91.
61. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: a meta-analysis study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:2241-54.
62. Nielsen HH, Soares CB, Høgedal SS, Madsen JS, Hansen RB, Christensen AA, et al. Acute Neurofilament Light Chain Plasma Levels Correlate With Stroke Severity and Clinical Outcome in Ischemic Stroke Patients. *Frontiers in neurology*. 2020;11:448.
63. 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.



## 7. Literaturverzeichnis

---

64. 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.
65. Korley FK, Goldstick J, Mastali M, Van Eyk JE, Barsan W, Meurer WJ, et al. Serum NfL (Neurofilament Light Chain) Levels and Incident Stroke in Adults With Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(7):1669-75.
66. Pujol-Calderón F, Portelius E, Zetterberg H, Blennow K, Rosengren LE, Höglund K. Neurofilament changes in serum and cerebrospinal fluid after acute ischemic stroke. *Neuroscience letters*. 2019;698:58-63.
67. 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.
68. Dargazanli C, Consoli A, Barral M, Labreuche J, Redjem H, Ciccio G, et al. Impact of Modified TIC1 3 versus Modified TIC1 2b Reperfusion Score to Predict Good Outcome following Endovascular Therapy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(1):90-6.
69. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276-9.
70. Li D, Mielke MM. An Update on Blood-Based Markers of Alzheimer's Disease Using the SiMoA Platform. *Neurology and therapy*. 2019;8(Suppl 2):73-82.
71. Kan CW, Rivnak AJ, Campbell TG, Piech T, Rissin DM, Mösl M, et al. Isolation and detection of single molecules on paramagnetic beads using sequential fluid flows in microfabricated polymer array assemblies. *Lab on a chip*. 2012;12(5):977-85.
72. Pekny M, Wilhelmsson U, Stokowska A, Tatlisumak T, Jood K, Pekna M. Neurofilament Light Chain (NfL) in Blood-A Biomarker Predicting Unfavourable Outcome in the Acute Phase and Improvement in the Late Phase after Stroke. *Cells*. 2021;10(6).
73. Yang P, Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, Treurniet KM, Chen W, et al. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *The New England journal of medicine*. 2020;382(21):1981-93.
74. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, et al. A Randomized Trial of Intravenous Alteplase before Endovascular Treatment for Stroke. *The New England journal of medicine*. 2021;385(20):1833-44.
75. Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, Dowling RJ, Bush SJ, Bivard A, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4-5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10346):116-25.
76. Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, Eker O, Cognard C, Plattner PS, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2022;400(10346):104-15.
77. Derex L, Cho TH. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Revue neurologique*. 2017;173(3):106-13.
78. Gory B, Riva R, Labeyrie PE, Turjman F. Stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke: Indications, results and management in 2015. *Diagnostic and interventional imaging*. 2016;97(2):141-9.
79. Ringleb P. KM, Jansen O., et al. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 30.06.2022). 2021.
80. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263-6.
81. Man S, Xian Y, Holmes DN, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Jama*. 2020;323(21):2170-84.

## 7. Literaturverzeichnis

---

82. Cheung VJ, Wali AR, Santiago-Dieppa DR, Rennert RC, Brandel MG, Steinberg JA, et al. Improving Door to Groin Puncture Time for Mechanical Thrombectomy via Iterative Quality Protocol Interventions. *Cureus*. 2018;10(3):e2300.
83. Rahmig J, Akgün K, Simon E, Gawlitza M, Hartmann C, Siepmann T, et al. Serum neurofilament light chain levels are associated with stroke severity and functional outcome in patients undergoing endovascular therapy for large vessel occlusion. *Journal of the neurological sciences*. 2021;429:118063.
84. 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).
85. Hu H, Yan S, Zhou Y, Lou M. Time-dependent infarct volume affects the benefit of recanalization. *NeuroImage Clinical*. 2019;24:102000.
86. Bertsch T, Casarin W, Kretschmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, et al. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2001;39(4):319-23.
87. Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Susianti NA, Sudarmanta, Sutarni S, Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. *PloS one*. 2020;15(10):e0239370.

### 8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater dafür bedanken, dass er mir die Umsetzung meines Themas ermöglicht hat und mich während meiner Tätigkeit in der Arbeitsgruppe und der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz stets unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, der mich während meiner gesamten Zeit in der Arbeitsgruppe als direkter Ansprechpartner angeleitet und beraten hat. Dabei hatte er sowohl für inhaltliche als auch organisatorische Fragen stets ein offenes Ohr, sodass ich mich während meiner gesamten Arbeit außerordentlich gut betreut fühlte. Auch bei der statistischen Auswertung und der Fertigstellung dieser Arbeit wurde ich ausführlich von ihm beraten.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Mitdoktoranden, der mit mir zusammen über mehr als zwei Jahre hinweg die Daten für die vorliegende Studie erhob. Er ist ein sehr loyaler und zuverlässiger Kollege, mit dem ich stets gerne zusammengearbeitet habe.

Außerdem bedanke ich mich bei unserem Kollegen, der freundlicherweise die SiMoAs der von uns gesammelten Proben im Labor übernahm und uns somit maßgeblich bei der Auswertung behilflich war.

Ebenso möchte ich dem Team der Stroke Unit der UM Mainz einen besonderen Dank aussprechen. Sowohl die ÄrztInnen als auch die Pflegenden leisten eine außergewöhnliche Arbeit und haben mich während meiner Tätigkeit stets wohlwollend unterstützt.

Ich bedanke mich weiterhin bei allen PatientInnen, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben, und so einen wichtigen Beitrag für die Forschung geleistet haben. Dies gilt gleichermaßen für deren Angehörige, die oftmals im Namen der schwer betroffenen PatientInnen entscheiden mussten.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die immer an mich geglaubt haben und mich stets auf meinem Weg bestärkt haben. Nur mit dieser Unterstützung konnte ich in den letzten Jahren mein Studium bestreiten und auch diese Arbeit fertigstellen.

## 9. Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Vor- und Nachname	André Dominic Lucas
Geburtsdatum	01.07.1996
Geburtsort	Saarbrücken
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch



### Beruflicher Werdegang

Seit 01/2023	Assistenzarzt / Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Universitätsklinikum Bonn – Fachbereich Kardiologie
--------------	--

### Ausbildung

06/2022	Approbation als Arzt
06/2018 – heute	Doktorand in der Klinik und Poliklinik für Neurologie
10/2015 – 06/2022	Johannes Gutenberg-Universität Mainz Studium der Humanmedizin
2006 – 2015	Gymnasium Hermeskeil