

---

Aus dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Martin Dichgans

## **Biomarker für eine präzisere Schlaganfallversorgung**



### **Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach

Neurologie

vorgelegt von

**Dr. med. Steffen Tiedt, PhD**

2022

---

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>4</b>
3.1 Zirkulierende microRNAs als Biomarker für den akuten Schlaganfall.....	4
3.2 Neurofilament Leichte Kette als neuroaxonaler Schadensmarker nach Schlaganfall.....	6
3.3 Zirkulierende Metabolite zur Differenzierung von Schlaganfall und Stroke Mimics.....	8
3.4 Stratifizierung des Schlaganfallrisikos mittels zirkulierender Metabolite .....	10
3.5 Diurnale Rhythmik des Infarktwachstums nach Schlaganfall.....	11
<b>4. Zusammenfassung.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Ausblick.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>15</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>19</b>
<b>9. Curriculum Vitae.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>10. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>21</b>

## 1. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten

### Publikationen

Reidler P, Brehm A, Sporns PB, Burbano VG, Stueckelschweiger L, Broocks G, Liebig T, Psychogios MN, Ricke J, Dimitriadis K, Dichgans M, Kunz WG, **Tiedt S**. Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 May 26;jnnp-2021-326072.

**Tiedt S**, Brandmaier S, Kollmeier H, Duering M, Artati A, Adamski J, Klein M, Liebig T, Holdt LM, Teupser D, Wang-Sattler R, Schwedhelm E, Gieger C, Dichgans M. Circulating Metabolites Differentiate Acute Ischemic Stroke from Stroke Mimics. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):736-746.

Sun D\*, **Tiedt S\***, Yu B, Jian X, Gottesman RF, Mosley TH, Boerwinkle E, Dichgans M, Fornage M. A prospective study of serum metabolites and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2019 Apr 16;92(16):e1890-e1898. \* Zu gleichen Teilen beigetragen.

**Tiedt S\***, Duering M\*, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, Klein M, Dorn F, Gesierich B, Kellert L, Ertl-Wagner B, Goertler MW, Petzold GC, Kuhle J, Wollenweber FA, Peters N, Dichgans M. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*. 2018 Oct 2;91(14):e1338-e1347. \* Zu gleichen Teilen beigetragen.

**Tiedt S**, Prestel M, Malik R, Schieferdecker N, Duering M, Kautzky V, Stoycheva I, Böck J, Northoff BH, Klein M, Dorn F, Krohn K, Teupser D, Liesz A, Plesnila N, Holdt LM, Dichgans M. RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017 Sep 29;121(8):970-980.

## 2. Einleitung

Der Schlaganfall ist eine häufige Erkrankung und stellt weltweit die zweithäufigste Ursache für Tod sowie langfristige Behinderung dar<sup>1</sup>. Sowohl die Anwendung zugelassener Therapien als auch die Etablierung neuer Therapien durch randomisiert kontrollierte Studien werden jedoch durch die ausgeprägte Heterogenität der Erkrankung sowie die unzureichende Genauigkeit und Verfügbarkeit der aktuell vorhandenen diagnostischen Untersuchungen erschwert<sup>2</sup>: (i) die Differenzierung zwischen Patienten mit ischämischen Schlaganfall und Patienten mit Schlaganfall-ähnlichen Erkrankungen („Stroke Mimics“) gelingt in der Akutphase durch verfügbare bildgebende Untersuchungen nur unzureichend<sup>3</sup>, ist aber für die Anwendung zugelassener Therapien wie der systemischen Thrombolyse wichtig; (ii) Lokalisation, Progression und finales Ausmaß des neuronalen Schadens nach Schlaganfall variieren stark und haben großen Einfluss auf das Langzeitergebnis<sup>4,5</sup>, werden aber nur unzureichend bildgebend gemonitort; (iii) aktuelle Empfehlungen zur sekundärprophylaktischen Therapie nach Schlaganfall basieren auf diagnostischen Prozessen, die nicht die individuelle Schlaganfallursache, sondern Komorbiditäten detektieren, z.B. Vorhofflimmern und Makroangiopathie, und dies nur unzureichend genau, sodass in bis zu 40 % aller Patienten keine Ätiologie identifiziert werden kann<sup>6</sup>; (iv) systemische Prozesse nach Schlaganfall, z.B. kardiale Dysfunktion, Immunsuppression und Katabolismus, werden nicht systematisiert erfasst<sup>7</sup> und dementsprechend nur teilweise therapiert; und (v) experimentelle Anstrengungen die Heterogenität des ischämischen Schlaganfalls besser zu verstehen haben zu Konzepten wie Thromboinflammation<sup>8</sup> und Reperfusionsschaden<sup>9</sup> geführt, konnten aber bisher aufgrund fehlender Diagnostik nicht in den klinischen Alltag übertragen werden.

Eine präzisere und umfangreichere Diagnostik stellt dementsprechend eine tragende Säule einer zukünftig verbesserten Schlaganfallversorgung dar. Aktuell in der klinischen Routine etablierte diagnostische Untersuchungen basieren im Wesentlichen auf der bildgebenden Darstellung des Gehirns und seiner Gefäße, ergänzenden EKG-Untersuchungen und einem Standard-Panel von etwa 30 Laborwerten. Letzterem gegenüber stehen etwa 3.500 im Blut zirkulierende Proteine<sup>10</sup>, 25.000 Metabolite<sup>11</sup> und tausende RNA-Moleküle. Die Darstellung lokaler und systemischer Prozesse nach Schlaganfall durch longitudinale Quantifizierung des zirkulierenden Transkriptoms, Proteoms und Metaboloms<sup>12</sup> könnte ein wesentlicher Bestandteil zukünftiger Präzisionsmedizin sein<sup>13</sup>, die Diagnose und personalisierte Behandlung<sup>14</sup> lenkt. Ein Ziel der Präzisionsmedizin ist es damit unterschiedliche, vielleicht sogar individuelle Pathophänotypen aufzudecken und für diese geeignete und effektive Therapien zu identifizieren<sup>13</sup>. Ins Blickfeld dieser Anstrengungen gerät zunehmend auch der Einfluss der Tageszeit auf (patho)-physiologische Prozessen nach Schlaganfall. Die durch äußere Zeitgeber wie Licht determinierte innere Uhr beeinflusst molekulare, zelluläre und systemische Vorgänge und moduliert so die Wertigkeit diagnostischer Tests und die Effizienz von Therapien.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

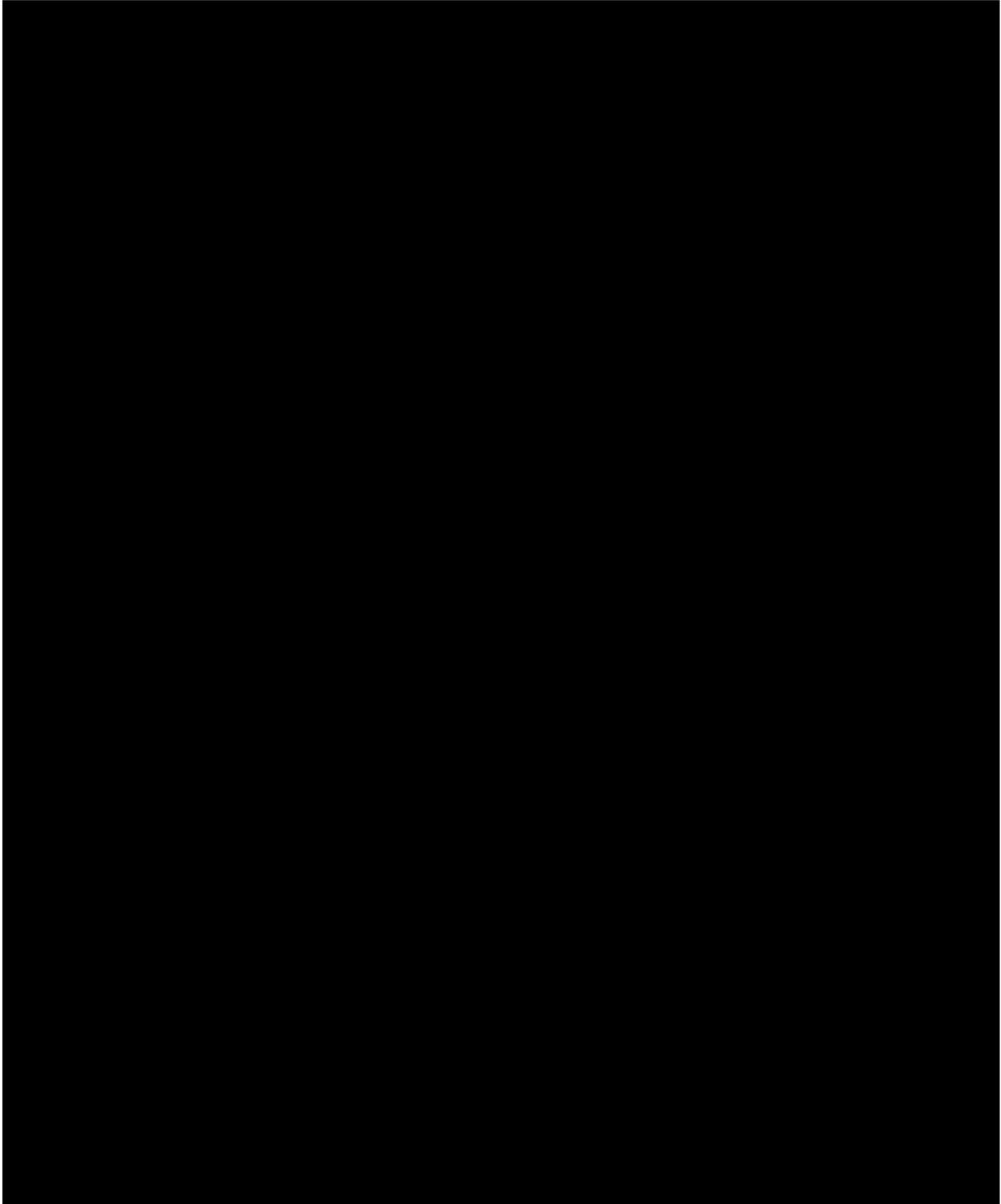
Ziel der vorliegenden Arbeit war es mithilfe von Omics-Technologien sowie anderen hochsensitiven Analyseverfahren blut-basierte Biomarker für pathophysiologische Prozesse der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls zu identifizieren, die die Diagnostik und damit therapeutische Entscheidungsprozesse im klinischen Alltag unterstützen könnten.

Basis der nachfolgenden Arbeiten stellt die CIRCULating biomarkers after Stroke (CIRCULAS) Studie dar, die der Habilitand 2014 initiiert hat um diagnostische und prognostische Biomarker für die Schlaganfallakutphase zu identifizieren. Mit insgesamt > 3.000 rekrutierten Patienten (Ischämischer Schlaganfall N > 1.500, Hämorrhagischer Schlaganfall N > 250, Transitorische ischämische Attacke N > 400, Stroke Mimics N > 700, neurologisch normale Kontrollprobanden N > 250) stellt CIRCULAS mittlerweile eine der weltweit größten Studien mit seriellem Sampling in der Schlaganfallakutphase dar.

#### 3.1 Zirkulierende microRNAs als Biomarker für den akuten Schlaganfall

Die frühe Erkennung von Schlaganfallpatienten ist für ihre Triagierung und Therapie elementar. Bis zu 50 % der Patienten mit ischämischem Schlaganfall zeigen bei Aufnahme jedoch keine Auffälligkeiten in der Computertomographie (CT)-Bildgebung<sup>15</sup>. microRNAs (miRNAs) sind kleine nicht-kodierende RNAs, die intrazellulär die genetische Expression posttranskriptionell modifizieren<sup>16,17</sup>. Sie werden jedoch auch aktiv und passiv aus Zellen in die Zirkulation sezerniert, gebunden an Proteinkomplexe oder mithilfe von extrazellulären Vesikeln transportiert und vermitteln so Signale zwischen Zellen<sup>18</sup>. Durch ihre hohe Stabilität im peripheren Blut sowie zelltypspezifische Expression<sup>19</sup> zeigen miRNAs Potential als diagnostische und prognostische Biomarker für verschiedene Krankheitsentitäten<sup>19-21</sup>.

In dieser Studie<sup>22</sup> untersuchten wir in einem Fall-Kontroll-Design, ob zirkulierende miRNAs zwischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall, Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke und neurologisch gesunden Patienten differentiell exprimiert sind und miRNAs dementsprechend bei der Erkennung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall dienlich sein könnten. In einem Discovery-Validation-Ansatz verglichen wir zunächst mittels RNA-Sequenzierung aus bei Krankenhausaufnahme gesammelten Plasmaproben isolierte RNA von 20 Patienten mit ischämischem Schlaganfall mit Plasmaproben von 20 gematchten gesunden Probanden (Abb. 1A, B). Von den 32 identifizierten miRNAs konnten drei miRNAs, miR-125a-5p, miR-125b-5p und miR-143-3p, in einer unabhängigen Kohorte von 40 Patienten mit ischämischem Schlaganfall und 40 gematchten gesunden Probanden mittels quantitativer PCR validiert werden (Abb. 1A). Alle drei miRNAs zeigten ebenfalls in einer unabhängigen Replikationskohorte höhere zirkulierende Level bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (N=200) im Vergleich zu Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke (N=72) und gesunden Probanden (N=100, Abb. 1A, C).



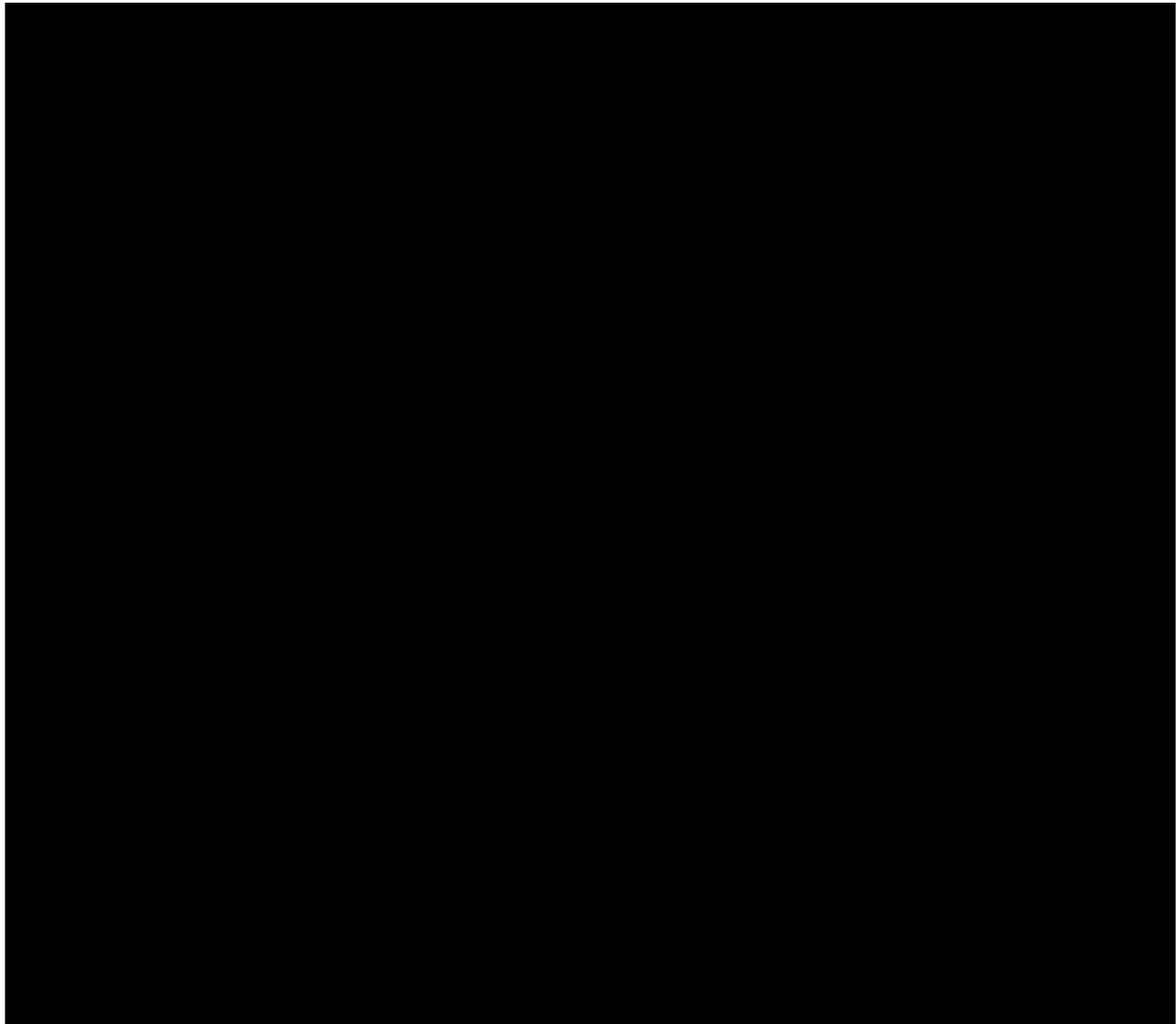
**Abbildung 1. Differentielle Expression von miRNAs nach Schlaganfall.** (A) Studienprofil mit Illustration des Discovery-Validierung-Replikations-Ansatzes. (B) Volcano Plot zur Darstellung der RNA-Sequenzierungsergebnisse für den Vergleich von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und gesunden Probanden. Die gestrichelte Linie stellt den *false discovery rate* (FDR)-adjustierten p-Wert von 0.05 dar. Individuelle miRNAs sind mit ihrem FDR-adjustierten p-Wert und dem korrespondierenden Verhältnis zwischen den beiden Gruppen dargestellt. Die Intensität der Farbe blau stellt die durchschnittliche Expression dar (Normalisierungsalgorithmus EdgeR). miRNAs sind namentlich gekennzeichnet, wenn sie eine differentielle Expression in beiden Normalisierungsalgorithmen (EdgeR und DESeq2) zeigten. (C) Alle drei validierten miRNAs zeigten erhöhte zirkulierende Level im Plasma von Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke und gesunden Probanden in einer Replikationskohorte. qRT-PCR, *quantitative real-time polymerase chain reaction*; RNA-Seq, RNA-Sequenzierung; IS, ischämischer Schlaganfall; HC, gesunde Probanden; TIA, transiente ischämische Attacke. miRNAs, microRNAs. Abbildung modifiziert nach Tiedt et al., *Circulation Research*, 2017.

In einer longitudinalen Analyse bis zu Tag 90 nach Schlaganfall zeigte sich für alle drei miRNAs eine Reduktion an Tag zwei nach Schlaganfall im Vergleich zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Während die Level von miR-125a-5p bis zu Tag 90 wieder anstiegen, blieben die Level von miR-143-3p und miR-125b-5p ab Tag zwei auf dem Niveau der gesunden Probanden. miR-125b-5p und miR-143-3p zeigten eine signifikante Assoziation mit der Symptomschwere entsprechend der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Keine der drei miRNAs zeigte eine Assoziation mit einer der Schlaganfallätiologien oder mit Infarktvolume. Während die Level aller drei miRNAs in einem Plättchen-Spike-In-Experiment mit ansteigenden Plättchenmengen anstiegen, zeigte sich keine Veränderung ihrer zirkulierenden Level nach experimentellen Schlaganfall. Auch ihre intra- und extrazelluläre Expression nach chemisch induzierter Hypoxie von Neuroblasten *in vitro* zeigte keine Veränderung, kumulativ darauf hinweisend, dass die drei miRNAs im Rahmen der Plättchenaggregation und nicht im Rahmen der zerebralen Schädigung freigesetzt werden könnten. Diese drei miRNAs konnten zwischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall und gesunden Probanden mit einer Sensitivität von 85 % und einer Spezifität von 76.3 % unterscheiden (Area under the curve (AUC) = 0.90, Replikationskohorte). Die Sensitivität der drei miRNAs lag damit höher als die der multimodalen Computertomographie im Rahmen der Routineversorgung (72.5 %) sowie als die von zuvor berichteten Biomarkern für den akuten Schlaganfall (Interleukin 6, Neuronen-spezifische Enolase (NSE))<sup>22</sup>. Unsere Ergebnisse weisen den Weg für größere Studien zur Detektion des vollen Potentials dieser drei miRNAs. Besonderes Augenmerk sollte dabei auch auf die Untersuchung ihres Werts zur Differenzierung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall von Patienten mit Stroke Mimics gelegt werden.

### 3.2 Neurofilament Leichte Kette als neuroaxonaler Schadensmarker nach Schlaganfall

Die Darstellung des Ausmaßes und der Progression des neuronalen Schadens nach Gefäßverschluss bestimmen Therapie und Prognose von Patienten mit Schlaganfall<sup>5</sup>. Bildgebende Verfahren wie Computer- oder Magnetresonanztomographie zeigen dabei eine eingeschränkte Sensitivität oder Verfügbarkeit. Ein günstiger, einfach und schnell zu bestimmender Biomarker, der akuten neuronalen Schaden anzeigt, wäre ideal. Frühere Studien einen blutbasierten Biomarker für neuronalen Schaden nach Schlaganfall zu etablieren untersuchten NSE<sup>23</sup>, das gliale fibrilläre Säureprotein (GFAP)<sup>24</sup> und das S100 Calcium-bindende Protein B (S100B)<sup>25</sup>. Diese zeigten im Vergleich zu klinisch etablierten Markern für Gewebeschaden wie den kardialen Troponinen und Myoglobin einen verzögerten Anstieg frühestens 24 Stunden nach Symptombeginn. Neurofilament Leichte Kette (NfL) ist ein neuronales Strukturprotein, das nach neuroaxonalem Schaden in den Extrazellulärraum freigesetzt wird<sup>26</sup>. Serum NfL-Level steigen im Alter und bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose<sup>27</sup> und neurodegenerativen Erkrankungen<sup>28</sup> an. In dieser Studie<sup>29</sup> nutzten wir einen ultrasensitiven Einzel-Molekül-Assay um den Wert von zirkulierendem NfL als Biomarker für primären und sekundären neuroaxonalen Schaden nach ischämischem Schlaganfall zu bestimmen. Ähnlich zu den zuvor untersuchten Kandidaten zeigte auch NfL einen verspäteten Anstieg mit einem Peak sieben Tage nach Symptombeginn (Abb. 2A). Patienten mit größeren Infarkten zeigten höhere NfL-Werte, besonders nach mehr als 50 Stunden nach Symptombeginn (Abb. 2B). In der Tat zeigten NfL-Werte sieben Tage nach

Symptombeginn eine exzellente Korrelation mit finalem Infarktvolumen, auch in adjustierten Analysen (Abb. 2C). Bei Krankenhausaufnahme dagegen zeigten NfL-Werte keine Assoziation mit finalem Infarktvolumen und wurden hauptsächlich durch das Alter bestimmt (Abb. 2C, D). Sechs Monate nach Schlaganfall zeigten sich im Vergleich zu gesunden Probanden immer noch erhöhte NfL-Werte (Abb. 2A).



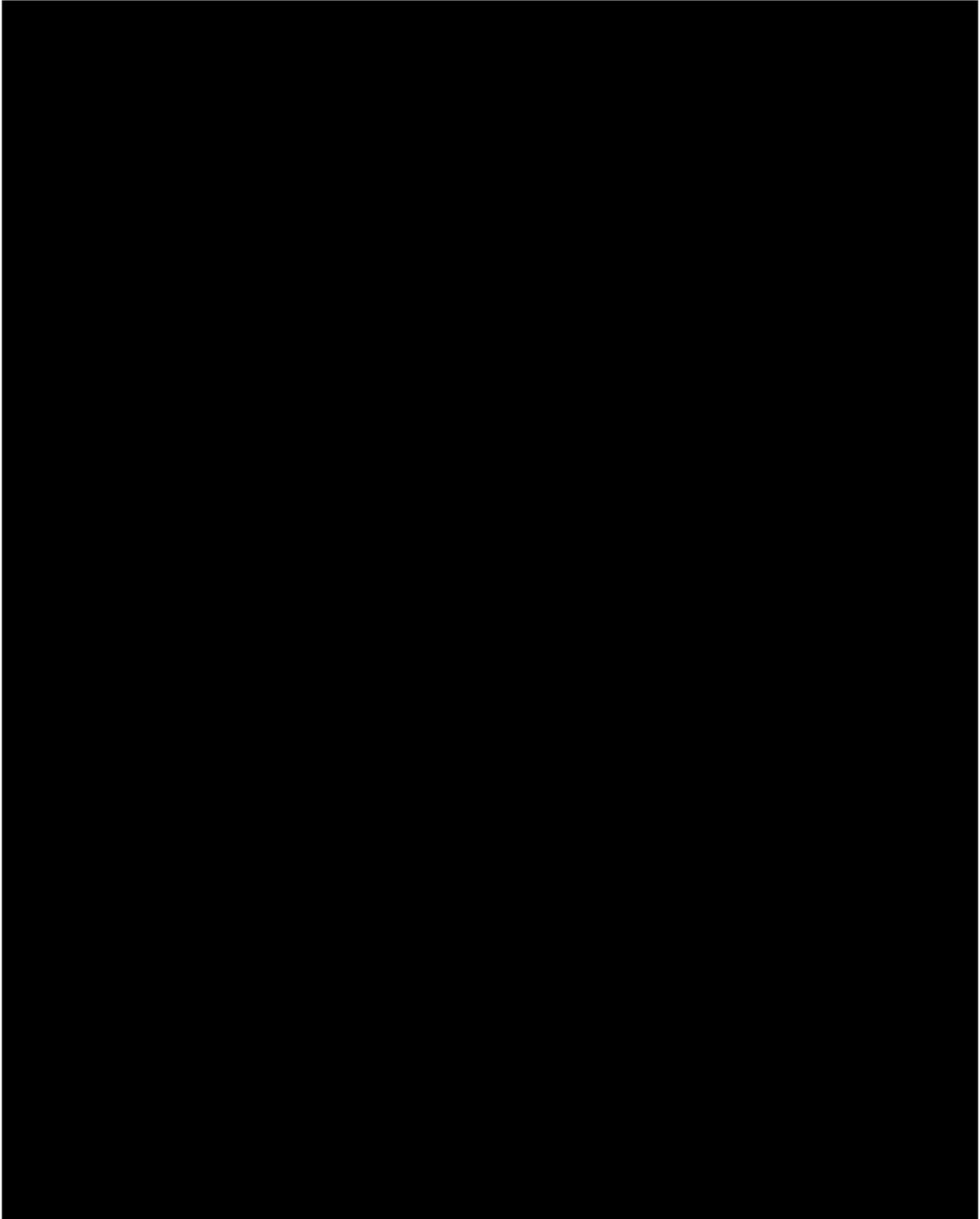
**Abbildung 2. Zirkulierendes NfL als Biomarker für primären und sekundären neuroaxonalen Schaden nach Schlaganfall.** (A) NfL zeigte einen verzögerten Anstieg bis sieben Tag nach Symptombeginn. Von Krankenhausaufnahme bis sechs Monate nach Schlaganfall zeigten Patienten mit Schlaganfall erhöhte NfL-Werte im Vergleich zu gesunden Probanden. (B) Patienten mit größeren Infarkten zeigten höhere NfL-Werte, besonders nach 50 Stunden nach Symptombeginn. (C) NfL-Werte an Tag sieben, nicht aber an Tag eins nach Symptombeginn, zeigten eine signifikante Assoziation mit Infarktvolumen. (D) Während NfL-Werte an Tag eins wesentlich durch Alter getrieben wurden, war an Tag sieben Infarktvolumen der wesentliche Treiber für NfL-Werte. (E) Patienten mit neuen Läsionen, besonders DWI-positiven Läsionen (rot) zeigten höhere NfL-Werte sechs Monate nach Schlaganfall als Patienten ohne Läsion. (F) 90. Perzentile der *Delta Mean Diffusivity* als quantitatives Maß für den Schaden weißer Fasertrakte. (G) Weiße Fasertrakte ipsilateral zur Läsion zeigten größere Desintegration als Fasertrakte kontralateral zur Läsion. (H) NfL-Werte zeigten eine signifikante Assoziation mit der Desintegration weißer Fasertrakte. (I) NfL-Werte an Tag sieben nach Schlaganfall waren signifikant mit dem funktionellen Ergebnis 90 Tage nach Schlaganfall assoziiert. (J) NfL-Werte an Tag sieben nach Schlaganfall zeigten individuell höheren prädiktiven Wert als der NIHSS-Score an Tag sieben sowie das Infarktvolumen. Durchgezogene Linien über Box Plots stellen einen p-Wert < 0.05 dar. OR, *odds ratio*; D1, Tag 1; HC, gesunde Probanden; IS, ischämischer Schlaganfall; NfL, Neurofilament Leichte Kette; mRS, modified Rankin Scale; h, Stunden; MD, *mean diffusivity*; kon, kontralateral; ipsi, ipsilateral; NIHSS, *National Institutes of Health Stroke Scale*. Abbildung modifiziert nach Tiedt et al., *Neurology*, 2018.

Der systematische Vergleich von MRT-Aufnahmen sechs Monate nach Schlaganfall im Vergleich zum Akutaufenthalt zeigte, dass Patienten mit neuen Läsionen, vor allem *diffusion weighted imaging* (DWI)-

positiven Läsionen, höhere NfL-Werte nach sechs Monaten zeigten als Patienten ohne neue Läsionen (Abb. 2E). Darüber hinaus zeigte sich nach sechs Monaten eine signifikante Verschiebung der 90. Perzentile der durchschnittlichen Diffusivität ipsilateral im Vergleich zur kontralateralen Seite der Läsion (Abb. 2F, G), hinweisend auf eine Desintegration von weißen Fasertrakten und damit sekundäre Neurodegeneration. NfL zeigte eine signifikante Assoziation mit diesem bildgebenden Marker für neuroaxonalen Schaden (Abb. 2H), kumulativ darauf hinweisend, dass NfL ein zirkulierender Biomarker für primären und sekundären neuroaxonalen Schaden ist. Abschließend untersuchten wir den prognostischen Wert von NfL sieben Tage nach Schlaganfall für das funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen. NfL zeigte einen von anderen Variablen unabhängigen prädiktiven Wert für die Vorhersage des funktionellen Ergebnisses nach drei Monaten (Abb. 2I) und war individuell Infarkt volumen und dem prä-morbiden Status überlegen (Abb. 2J)<sup>29</sup>. Auf unseren Ergebnissen aufbauend sollten zukünftige Studien den Wert von NfL als Surrogatmarker für funktionelles Outcome untersuchen. Idealerweise könnte der Einsatz von NfL den Effekt einer Behandlung präziser darstellen und damit dazu führen, dass randomisiert kontrollierte Studien weniger Patienten rekrutieren müssen.

### 3.3 Zirkulierende Metabolite zur Differenzierung von Schlaganfall und Stroke Mimics

Der klinische Einsatz eines Biomarkers in der Akutphase des Schlaganfalls setzt idealerweise eine schnell und einfach durchzuführende sowie örtlich flexibel einzusetzende Point-of-Care (POC)-Testung voraus. Während diese für miRNAs und NfL aktuell nicht verfügbar oder absehbar ist, zeigen neue technische Entwicklungen die Möglichkeit einer Point-of-Care (POC)-Testung für Metabolite auf. Mittels eines lyophilisierten Sensorproteins und eines speziellen Reaktionspuffers können bestimmte Metabolite innerhalb von 15 Minuten durch eine Standard-Kamera quantifiziert werden<sup>30</sup>. Wir untersuchten frühe Veränderungen des zirkulierenden Metaboloms um zwischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit Stroke Mimics in der Akutphase unterscheiden zu können – eine Differenzierung, die klinisch und bildgebend mittels häufig nur verfügbarer Computertomographie schwerfällt<sup>3</sup>, aber für die Therapieentscheidung zur systemischen Thrombolyse wichtig ist. In dieser Studie<sup>31</sup> untersuchten wir mittels einer globalen Massenspektrometrie-basierten Metabolomics-Plattform das zirkulierende Metabolom von Patienten mit ischämischem Schlaganfall in der Akutphase im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit schlaganfall-ähnlichen Erkrankungen (sogenannte „Stroke Mimics“, z.B. Migräneattacke, epileptischer Anfall; Abb. 3A)). Von etwa 700 untersuchten zirkulierenden Metaboliten zeigten 49 unterschiedliche Level zwischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall und gesunden Probanden in der Discovery-Kohorte. 41 Metabolite davon bestätigten sich in einer unabhängigen Validierungskohorte, wovon sich u.a. in der Klasse der Lipide signifikante Korrelationen zwischen den Metaboliten zeigten (Abb. 3A, B).



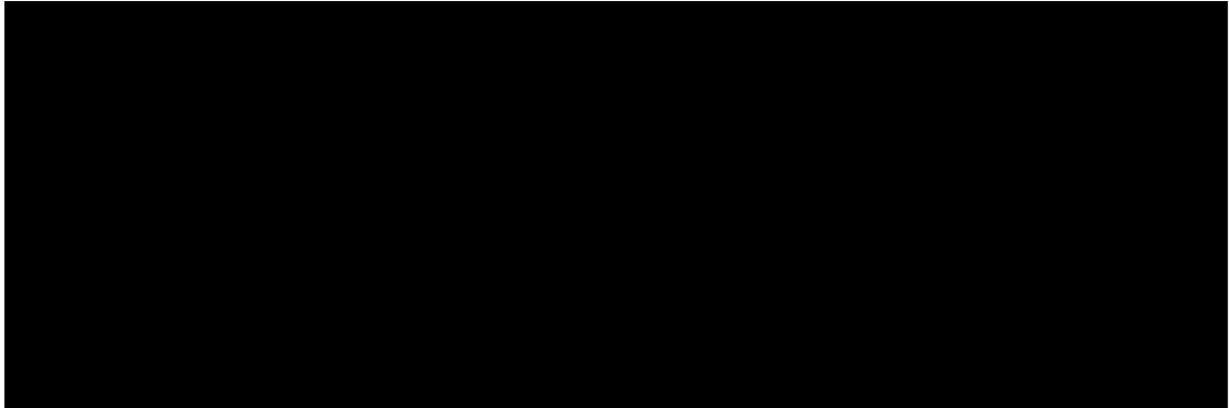
**Abbildung 3. Zirkulierende Metabolite zur Differenzierung von ischämischen Schlaganfall und Stroke Mimics.** (A) Studiendesign und analytische Strategie. (B) Endogene Metabolite mit unterschiedlichen Leveln zwischen Schlaganfallpatienten und gesunden Probanden zeigen z.T. signifikante Korrelationen untereinander. (C) ADMA, SDMA, Pregnenolonsulfat und Adenosin zeigen den höchsten Wert in einer *Random Forest* Variablenwichtigkeitsanalyse zur Differenzierung von Patienten mit Schlaganfall und Patienten mit Stroke Mimics. (D) Das Set der vier Metabolite (M-Set) konnte besser zwischen den beiden Entitäten unterscheiden als die CT-Bildgebung. (E) Alle vier Metabolite waren mit der Akutphase assoziiert. (F) SDMA zeigte eine signifikante Assoziation mit kardioembolischer Schlaganfallgenese. (G) Pregnenolonsulfat zeigte eine signifikante Assoziation mit Infarktvolumen. Durchgezogene Linien über Box Plots stellen einen p-Wert < 0.05 dar. ADMA/SDMA, (a)symmetrisches Dimethylarginin; LVD, *large vessel disease*; CE, kardioembolisch; SVD, *small vessel disease*; Ander., andere Ätiologien; Unbek.; unbekannte Ätiologie; IS, ischämischer Schlaganfall; SM, Stroke Mimics; CT, Computertomographie; MS, Massenspektrometrie. Abbildung modifiziert nach Tiedt et al., *Annals of Neurology*, 2020.

In einer *Random Forest* Variablenwichtigkeitsanalyse zeigten asymmetrisches und symmetrisches Dimethylarginin (ADMA, SDMA), Pregnenolonsulfat sowie Adenosin den größten Wert zur Differenzierung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit Stroke Mimics (Abb. 3C). Diese vier Metabolite konnten sowohl in der Validierungs- als auch in der Replikationskohorte (N=969) besser zwischen den beiden Krankheitsentitäten unterscheiden als die multimodale Computertomographie (AUC = 0.90-0.91 (M-Set) vs. 0.73-0.80 (CT), Abb. 3D). Während ADMA, SDMA und Pregnenolonsulfat erhöhte Werte bei Krankenhausaufnahme im Vergleich zu 90 Tage nach Schlaganfall sowie gesunden Probanden zeigten, war Adenosin in der Akutphase erniedrigt (Abb. 3E). SDMA zeigte signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit kardioembolischer Schlaganfallgenese im Vergleich zu anderen Ätiologien, entsprechend vorherigen Berichten<sup>32</sup>, alle anderen Metaboliten zeigten keine Assoziation mit einer der Ätiologien (Abb. 3F). Pregnenolonsulfat war der einzige Metabolit, der eine signifikante Assoziation mit Infarktvolumen zeigte (Abb. 3G). Alle vier Metabolite wurden bereits mit Schlaganfall-spezifischen pathophysiologischen Prozessen in Zusammenhang gebracht: ADMA und SDMA sind endogene Inhibitoren der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) und wurden dementsprechend mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung gebracht<sup>33</sup>. Adenosin ist ein Vasodilatator, inhibiert Inflammation und wirkt neuroprotektiv<sup>34</sup>. Zukünftige Studien könnten untersuchen, ob erniedrigte Adenosin-Level in der Akutphase tatsächlich mit ungünstigen Outcome nach Schlaganfall assoziiert sind. Pregnenolonsulfat wird in der Nebenniere, aber auch lokal im Gehirn synthetisiert und kann frei über die Blut-Hirn-Schranke passieren. Ob die von uns beobachteten erhöhten Level in der Akutphase sowie die signifikante Assoziation mit Infarktvolumen tatsächlich auf eine Freisetzung aus dem Gehirn zurückzuführen ist, sollte dezidiert untersucht werden. Neben diesen pathophysiologischen Verbindungen zeigt unsere Studie, dass die Kombination dieser vier Metabolite einen diagnostischen Mehrwert für eine klinisch relevante Fragestellung hat. Level dieser vier Metabolite sollten dementsprechend weiter in größeren unabhängigen Kohorten untersucht werden, idealerweise mittels einer POC-Testung.

### 3.4 Stratifizierung des Schlaganfallrisikos mittels zirkulierender Metabolite

Das zirkulierende Metabolom reflektiert lokale und systemische Prozesse und informiert dementsprechend sowohl über subklinische Krankheitsstadien als auch Krankheitsmechanismen wie beispielhaft gezeigt für Studien im Bereich maligner Erkrankungen<sup>35</sup>, Diabetes Mellitus<sup>36</sup>, und kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>37,38</sup>. Neben akuten Prozessen können durch die Untersuchung des zirkulierenden Metaboloms auch chronische subklinische Prozesse und Mechanismen der Krankheitsentstehung besser verstanden werden. In dieser Studie<sup>39</sup> untersuchten wir in Kollaboration mit Kollegen der *University of Texas*, ob zirkulierende Metabolite zur Schlaganfallrisikoprädiktion beitragen können. In Serumproben von 3904 Teilnehmern der *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) waren zwei langkettige Dicarboxylsäuren, Tetradecanedioat und Hexadecanedioat, in unadjustierten und adjustierten Modellen mit inzidentem Schlaganfall assoziiert. Diese Ergebnisse konnten in einem Fall-Kontroll-Design unserer CIRCULAS-Studie validiert werden (Tabelle 1). In

nachfolgenden Analysen zeigten sich diese Assoziationen auf kardioembolischen Schlaganfall beschränkt. Beide Metabolite zeigten ebenfalls eine signifikante Assoziation mit Vorhofflimmern.



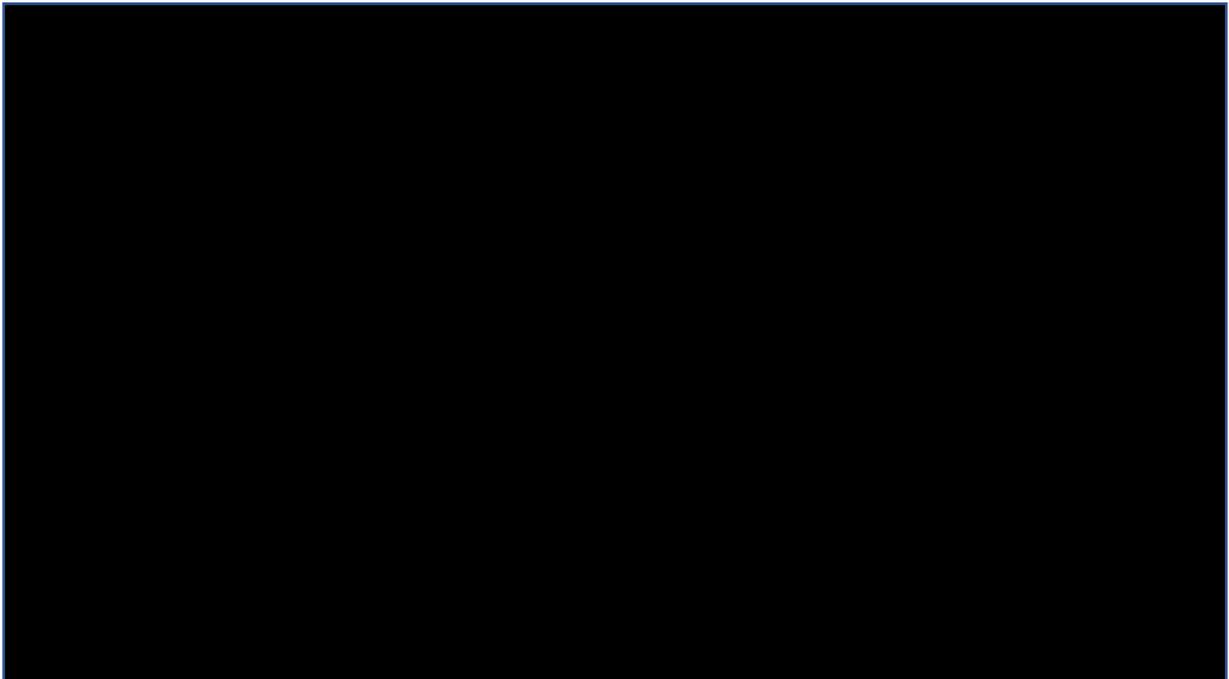
**Tabelle 1. Assoziation von zwei Dicarboxylsäuren mit inzidentem Schlaganfall.** Analysen in der ARIC-Studie basieren auf *Cox proportional hazard* Modellen: Model 1: adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Center und Batch; Model 2: zusätzlich adjustiert für Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, BMI und eGFR. Analysen in der CIRCULAS-Studie basieren auf logistischen Regressionsmodellen mit Metaboliteneveln als unabhängige Variable und Schlaganfall- vs. Kontrollgruppe als abhängiger Variable: Model 1: adjustiert für Alter und Geschlecht; Model 2: zusätzlich adjustiert Plättchenzahl, Glukose-Level, BMI und eGFR. Dargestellt sind die FDR-adjustierten p-Werte. ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities Study; CIRCULAS, circulating biomarkers after Stroke; OR, *odds ratio*; CI, Konfidenzintervall; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. Tabelle modifiziert nach Sun, Tiedt et al. *Neurology*, 2019.

Beide Dicarboxylsäuren werden durch  $\omega$ -Oxidation im endoplasmatischen Retikulum generiert. Dieser Stoffwechselweg wird besonders aktiv, wenn die normale mitochondriale  $\beta$ -Oxidation defekt ist. Ob erhöhte Level bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardioembolischen Schlaganfall tatsächlich aus dysfunktionalen Kardiomyozyten im Vorhof dieser Patienten stammen, müssen zukünftige experimentelle Studien zeigen. Zukünftige Studien könnten darüber hinaus darauf fokussieren, ob die Integration der zirkulierenden Level dieser beiden Metabolite in klinische Risiko-Scores die Vorhersagekraft dieser bestehenden Scores verbessert.

### 3.5 Diurnale Rhythmik des Infarktwachstums nach Schlaganfall

Eine präzisere Schlaganfallversorgung erfordert neben zusätzlichen Biomarkern die Berücksichtigung von verschiedenen demographischen und klinischen Variablen um für den einzelnen Patienten bestmögliche Therapieentscheidungen treffen zu können. Sowohl im klinischen als auch experimentellen Schlaganfallbereich bisher nicht ausreichend untersucht worden ist der Einfluss der Tageszeit des Schlaganfallbeginns auf das Outcome nach Schlaganfall sowie die Effizienz verschiedener Therapien. Tag-Nacht-abhängige Umgebungsfaktoren wie Licht und Ernährung führen und synchronisieren unsere zellulären Uhren um zirkadiane Rhythmen von Verhalten und Physiologie zu generieren, z.B. von Schlaf-Wach-Rhythmen, Metabolismus<sup>40</sup>, Immunsystem<sup>41</sup>, und der Ausschüttung verschiedener Hormone wie Cortisol<sup>42</sup>. Die Kern-Gene unserer inneren Uhr modifizieren dabei bis zu 40 % all unserer Gene, inklusive solchen, die Apoptose-Mechanismen<sup>43</sup> und andere für das neuronale Überleben nach Schlaganfall relevante Stoffwechselwege regulieren.<sup>44</sup> In einer jüngeren experimentellen Schlaganfallstudie<sup>45</sup> konnte zudem gezeigt werden, dass in der inaktiven Phase von Nagetieren induzierte Schlaganfälle (während des Tages) größere Infarktprogression sowie neuroprotektive Behandlungseffekte zeigten im Vergleich zu Schlaganfällen, die in der aktiven Phase

(während der Nacht) induziert wurden. Wir untersuchten nun erstmals, ob sich auch nach humanem Schlaganfall eine tageszeitliche Abhängigkeit der Infarktprogression zeigt<sup>46</sup>. In Kollaboration mit Kollegen aus Basel und Göttingen poolten wir prospektiv gesammelte CT-Perfusionsdatensätze von 583 Patienten mit ischämischen Schlaganfall durch Verschluss eines großen Gefäßes der vorderen Strombahn. Sowohl in linearen als auch sinusoidalen Regressionsmodellen adjustiert für Alter, Zeit zwischen Symptombeginn und Bildgebung, Kollateralen-Score und Center zeigten Patienten mit nächtlichem Symptombeginn (Peak ~ 23 Uhr) ein größeres ischämisches Kernvolumen im Vergleich zu anderen Tageszeiten (Abb. 4A).



**Abbildung 4. Tageszeitliche Abhängigkeit des ischämischen Kernwachstums nach Schlaganfall.** Tageszeitliche Abhängigkeit zeigte sich in linearen (oben) und sinusoidalen (unten) Regressionsmodellen für den ischämischen Kern (**A**) und den Mismatch-Quotient (**B**), nicht jedoch für das Penumbrevolumen (**C**). (**D**) Das ischämische Kernwachstum zeigte sich höher in der Nacht als am Tag, besonders in der Anfangsphase nach Symptombeginn. Abbildung modifiziert nach Reidler et al., JNNP, 2021.

Dieser Effekt war unabhängig vom totalen ischämischen Volumen, da sich ein entgegengesetzter Effekt für den Mismatch-Quotienten zeigte (Kernvolumen / totales ischämisches Volumen; Abb. 4B). Für das penumbrale Volumen zeigte sich dabei keine tageszeitliche Abhängigkeit (Abb. 4C). In einer Folgeanalyse zeigte sich in der Tat, dass das Wachstum des ischämischen Kerns in der Nacht schneller ist als am Tag, besonders in der Anfangsphase nach Symptombeginn (Abb. 4D). Diese Ergebnisse könnten, wenn in anderen Kohorten bestätigt, sowohl Bedeutung für klinische Studien der Neuroprotektion und Rekanalisation als auch für die klinische Schlaganfallversorgung haben. Über die Biomarker-abhängige Detektion interindividueller Differenzen hinaus könnte die Berücksichtigung der jeweiligen Tageszeit die zukünftige Schlaganfallversorgung noch präziser machen.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Unsere bisherigen Analysen zeigen zum einen, dass verschiedene molekulare Entitäten (miRNAs, Proteine, Metabolite) als zirkulierende Biomarker in der Akutphase des Schlaganfalls Potential zeigen, und zum anderen, dass sich keiner dieser Marker aktuell ohne weitere Studien und technische Weiterentwicklungen in die klinische Praxis integrieren lässt: (i) in einem Discovery-Validierung-Replikation-Ansatz mit drei unabhängigen Kohorten konnten drei miRNAs identifiziert werden, deren Sensitivität zur Erkennung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Probanden der Sensitivität der multimodalen CT-Bildgebung überlegen war. Gleichzeitig zeigte sich eine für den klinischen Alltag unzureichende Separierung zwischen Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke – eine für therapeutische Entscheidungsprozesse viel relevantere Fragestellung. Zudem ist die quantitative Analyse von miRNAs ein mindestens mehrere Stunden dauernder Prozess – Zeit, die in der Akutphase des Schlaganfalls nicht vorhanden ist. Technische Weiterentwicklungen sind notwendig um miRNAs reliabel, absolut und schnell quantifizieren zu können; (ii) Serum NfL zeigt vielversprechende Wertigkeit als Biomarker für primären und sekundären neuroaxonalen Schaden nach Schlaganfall. Gleichzeitig konnte auch mithilfe eines ultrasensitiven ELISA-Verfahrens zur NfL-Quantifizierung keine ausreichende Separierung von Patienten mit ischämischen Schlaganfall und einer Kontrollgruppe bei Krankenhausaufnahme geleistet werden: NfL-Werte zeigten ihr Maximum erst sieben Tage nach Schlaganfall und stellen damit keine diagnostische Hilfe zur schnellen Detektion von neuronalem Schaden für den klinischen Alltag dar. Viel eher könnte Serum NfL in der Zukunft eingesetzt werden um langfristige Therapieeffekte vorherzusagen. Konzeptionell erfassen Serum NfL-Werte neuronalen Untergang hochsensitiv. NfL-Werte könnten somit ein genaueres Maß für Therapie-bedingte funktionelle Erholung sein als die bildgebende Darstellung des zerebralen Schadens („Infarkt volumen“) und der aktuelle Goldstandard, das funktionelle Ergebnis nach 90 Tagen. Die Ergebnisse. aktuell laufender Studien, die untersuchen, ob NfL-Werte Behandlungseffekte auf das funktionelle Ergebnis darstellen, werden mit Spannung erwartet; und (iii) ein Set von vier Metaboliten zeigte in unseren Analysen eine höhere Wertigkeit in der Auftrennung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit Stroke Mimics, einer klinisch relevanten Fragestellung bei Aufnahme eines Patienten. Diese Ergebnisse wurden jedoch unter Anwendung einer Massenspektrometrie-basierten Plattform erzielt, die nur semiquantitative und keine absoluten Ergebnisse liefert. Zusätzlich werden mindestens mehrere Tage von Probengewinnung bis zum Ergebnis benötigt, ein aktuell inakzeptabler Zeitraum um therapeutische Entscheidungsprozesse in der Schlaganfallakutphase zu unterstützen. Zukünftige Studien sollten deshalb auf die Nutzung POC-fähiger Analysen fokussieren. Ein weiterer einschränkender Punkt ist die Anwendung eines *Machine-Learning*-Algorithmus, der extern schwieriger anzuwenden und zu validieren ist. Bei allen aktuell noch bestehenden technischen Limitationen zeigen unsere Metaboliten-Analysen jedoch, dass ein stringenter Ansatz mit mehreren unabhängigen Kohorten zu einem biologisch sinnvollen Set von Metaboliten führt, das eine hohe Wertigkeit für eine klinisch relevante Fragestellung (die Differenzierung von Patienten mit ischämischem Schlaganfall und Patienten mit Stroke Mimics in der Akutphase) hat. Besonders durch die gute und weiterhin zunehmende Annotation zu Stoffwechsel- und Signalwegen stellt die globale Analyse von Metaboliten ein wichtiges Tool zur Erkennung und Charakterisierung

pathophysiologischer Prozesse, auch nach humanem Schlaganfall, dar. Noch größerer Mehrwert, auch für diagnostische Fragestellungen, ist zu erwarten, wenn solche Metabolomics-Untersuchungen mit Proteom- (Proteomics) und Genom-weiten (Genomics) Analysen sowie tiefer klinischer Phänotypisierung und bildgebenden Befunden integriert werden. Wesentliche klinische Fragestellungen, bei denen aktuelle diagnostische Algorithmen durch ihre Wertigkeit oder Verfügbarkeit an Grenzen stoßen, sind: (i) die schnelle Erkennung von neuronalem Schaden oder „Tissue at risk“; (ii) die Separierung von Patienten mit verschiedenen klinisch ähnlich anmutenden Entitäten (Ischämischer Schlaganfall vs. Hämorrhagischer Schlaganfall vs. Transitorisch ischämische Attacke vs. Stroke Mimics), besonders in der Prähospitalphase; (iii) die Differenzierung verschiedener Schlaganfallätiologien und Zuordnung von Patienten mit unbekannter Ätiologie und „*Embolic source of undetermined origin*“ vor dem Hintergrund, dass aktuelle klinische Entscheidungspfade nur Komorbiditäten und nicht die individuelle Schlaganfallgenese bestimmen; (iv) die systematische Erkennung systemischer Prozesse nach Schlaganfall, z.B. der Darm-Dysbiose; und (v) die Translation experimentell etablierter Konzepte wie Thromboinflammation und Reperfusionsschaden in die Klinik.

Vollblut, Serum- und Plasmaproben stellen einfach zugängliche Biomaterialien dar, deren Potential als Informationsfenster über pathophysiologische Prozesse nach Schlaganfall aktuell zu wenig genutzt wird. Globale und hochsensitive molekulare Analysen werden, entsprechend der technischen Weiterentwicklungen, den Weg zu einer zukünftig präziseren Schlaganfallversorgung ebnen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Collaborators' GBDS. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet neurology*. 2019;18:439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
2. Bosetti F, Koenig JI, Ayata C, Back SA, Becker K, Broderick JP, Carmichael ST, Cho S, Cipolla MJ, Corbett D, et al. Translational Stroke Research: Vision and Opportunities. *Stroke*. 2017;48:2632-2637. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017112
3. Campbell BC, Weir L, Desmond PM, Tu HT, Hand PJ, Yan B, Donnan GA, Parsons MW, Davis SM. CT perfusion improves diagnostic accuracy and confidence in acute ischaemic stroke. *JNNP*. 2013;84:613-618. doi: 10.1136/jnnp-2012-303752
4. Boers AMM, Jansen IGH, Brown S, Lingsma HF, Beenen LFM, Devlin TG, Roman LS, Heo JH, Ribo M, Almekhlafi MA, et al. Mediation of the Relationship Between Endovascular Therapy and Functional Outcome by Follow-up Infarct Volume in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol*. 2019;76:194-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3661
5. Boers AMM, Jansen IGH, Beenen LFM, Devlin TG, San Roman L, Heo JH, Ribo M, Brown S, Almekhlafi MA, Liebeskind DS, et al. Association of follow-up infarct volume with functional outcome in acute ischemic stroke: a pooled analysis of seven randomized trials. *J Neurointerv Surg*. 2018;10:1137-1142. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013724
6. Arsava EM, Helenius J, Avery R, Sorgun MH, Kim GM, Pontes-Neto OM, Park KY, Rosand J, Vangel M, Ay H. Assessment of the Predictive Validity of Etiologic Stroke Classification. *JAMA Neurol*. 2017;74:419-426. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5815
7. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet neurology*. 2010;9:105-118. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70266-2
8. De Meyer SF, Denorme F, Langhauser F, Geuss E, Fluri F, Kleinschnitz C. Thromboinflammation in Stroke Brain Damage. *Stroke*. 2016;47:1165-1172. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011238
9. Casas AI, Kleikers PW, Geuss E, Langhauser F, Adler T, Busch DH, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Egea J, Lopez MG, et al. Calcium-dependent blood-brain barrier breakdown by NOX5 limits postreperfusion benefit in stroke. *The Journal of clinical investigation*. 2019;130:1772-1778. doi: 10.1172/JCI124283
10. Schwenk JM, Omenn GS, Sun Z, Campbell DS, Baker MS, Overall CM, Aebersold R, Moritz RL, Deutsch EW. The Human Plasma Proteome Draft of 2017: Building on the Human Plasma PeptideAtlas from Mass Spectrometry and Complementary Assays. *J Proteome Res*. 2017;16:4299-4310. doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00467
11. Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, Guo AC, Liang K, Vazquez-Fresno R, Sajed T, Johnson D, Li C, Karu N, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic acids research*. 2018;46:D608-D617. doi: 10.1093/nar/gkx1089
12. Montaner J, Ramiro L, Simats A, Tiedt S, Makris K, Jickling GC, Debette S, Sanchez JC, Bustamante A. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke. *Nature reviews Neurology*. 2020;16:247-264. doi: 10.1038/s41582-020-0350-6

13. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circulation research*. 2018;122:1302-1315. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782
14. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell*. 2015;163:1079-1094. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.001
15. Hopyan J, Ciarallo A, Dowlatshahi D, Howard P, John V, Yeung R, Zhang L, Kim J, MacFarlane G, Lee TY, et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography. *Radiology*. 2010;255:142-153. doi: 10.1148/radiol.09091021
16. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116:281-297. doi:
17. Tiedt S, Dichgans M. Role of Non-Coding RNAs in Stroke. *Stroke*. 2018;49:3098-3106. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021010
18. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105:10513-10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105
19. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circulation research*. 2012;110:483-495. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452
20. He Y, Lin J, Kong D, Huang M, Xu C, Kim TK, Etheridge A, Luo Y, Ding Y, Wang K. Current State of Circulating MicroRNAs as Cancer Biomarkers. *Clinical chemistry*. 2015;61:1138-1155. doi: 10.1373/clinchem.2015.241190
21. Mayr M, Zampetaki A, Willeit P, Willeit J, Kiechl S. MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarker discovery. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33:206-214. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300141
22. Tiedt S, Prestel M, Malik R, Schieferdecker N, Duering M, Kautzky V, Stoycheva I, Bock J, Northoff BH, Klein M, et al. RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke. *Circulation research*. 2017;121:970-980. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311572
23. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular diseases*. 2005;20:213-219. doi: 10.1159/000087701
24. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke*. 2000;31:2670-2677. doi: 10.1161/01.str.31.11.2670
25. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Archives of neurology*. 2005;62:1130-1134. doi: 10.1001/archneur.62.7.1130

26. Zetterberg H, Blennow K. Fluid biomarkers for mild traumatic brain injury and related conditions. *Nature reviews Neurology*. 2016;12:563-574. doi: 10.1038/nrneurol.2016.127
27. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schadelin S, Giardiello A, Zecca C, Blennow K, Zetterberg H, Leppert D, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2017;81:857-870. doi: 10.1002/ana.24954
28. Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, Durr A, Leavitt BR, Roos RAC, Scahill RI, Tabrizi SJ, Zetterberg H, Langbehn D, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet neurology*. 2017;16:601-609. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30124-2
29. Tiedt S, Duering M, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, Klein M, Dorn F, Gesierich B, Kellert L, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology*. 2018;91:e1338-e1347. doi: 10.1212/WNL.00000000000006282
30. Yu Q, Xue L, Hiblot J, Griss R, Fabritz S, Roux C, Binz PA, Haas D, Okun JG, Johnsson K. Semisynthetic sensor proteins enable metabolic assays at the point of care. *Science*. 2018;361:1122-1126. doi: 10.1126/science.aat7992
31. Tiedt S, Brandmaier S, Kollmeier H, Duering M, Artati A, Adamski J, Klein M, Liebig T, Holdt LM, Teupser D, et al. Circulating metabolites differentiate acute ischemic stroke from stroke mimics. *Annals of neurology*. 2020. doi: 10.1002/ana.25859
32. Horowitz JD, De Caterina R, Heresztyn T, Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Steg PG, Hylek EM, Mohan P, Hanna M, et al. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Predict Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy. *JACC*. 2018;72:721-733. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.058
33. Zobel EH, von Scholten BJ, Reinhard H, Persson F, Teerlink T, Hansen TW, Parving HH, Jacobsen PK, Rossing P. Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:88. doi: 10.1186/s12933-017-0569-8
34. Chen JF, Lee CF, Chern Y. Adenosine receptor neurobiology: overview. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:1-49. doi: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00001-5
35. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. 2009;457:910-914. doi: 10.1038/nature07762
36. Wang TJ, Larson MG, Vasani RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, Lewis GD, Fox CS, Jacques PF, Fernandez C, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*. 2011;17:448-453. doi: 10.1038/nm.2307
37. Fan Y, Li Y, Chen Y, Zhao YJ, Liu LW, Li J, Wang SL, Alolga RN, Yin Y, Wang XM, et al. Comprehensive Metabolomic Characterization of Coronary Artery Diseases. *JACC*. 2016;68:1281-1293. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.044

38. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63. doi: 10.1038/nature09922
39. Sun D, Tiedt S, Yu B, Jian X, Gottesman RF, Mosley TH, Boerwinkle E, Dichgans M, Fornage M. A prospective study of serum metabolites and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 2019;92:e1890-e1898. doi: 10.1212/WNL.0000000000007279
40. Dyar KA, Lutter D, Artati A, Ceglia NJ, Liu Y, Armenta D, Jastroch M, Schneider S, de Mateo S, Cervantes M, et al. Atlas of Circadian Metabolism Reveals System-wide Coordination and Communication between Clocks. *Cell*. 2018;174:1571-1585 e1511. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.042
41. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. *Immunology*. 2015;146:349-358. doi: 10.1111/imm.12525
42. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. *Current biology : CB*. 2016;26:R432-443. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.011
43. Rabinovich-Nikitin I, Lieberman B, Martino TA, Kirshenbaum LA. Circadian-Regulated Cell Death in Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2019;139:965-980. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036550
44. Musiek ES, Lim MM, Yang G, Bauer AQ, Qi L, Lee Y, Roh JH, Ortiz-Gonzalez X, Dearborn JT, Culver JP, et al. Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123:5389-5400. doi: 10.1172/JCI70317
45. Esposito E, Li W, E TM, Park JH, Sencan I, Guo S, Shi J, Lan J, Lee J, Hayakawa K, et al. Potential circadian effects on translational failure for neuroprotection. *Nature*. 2020;582:395-398. doi: 10.1038/s41586-020-2348-z
46. Reidler P, Brehm A, Sporns PB, Burbano VG, Stueckelschweiger L, Broocks G, Liebig T, Psychogios MN, Ricke J, Dimitriadis K, et al. Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke. *JNNP*. 2021. doi: 10.1136/jnnp-2021-326072

## 6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
CI	Konfidenzintervall
CIRCULAS	Circulating Biomarkers after Stroke – Studie
CT	Computertomographie
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiographie
GFAP	Gliales fibrilläres Säureprotein
HC	Gesunder Proband
IS	Ischämischer Schlaganfall
LVD	<i>Large Vessel Disease</i>
miRNA	microRNA
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
MS	Massenspektrometrie
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NfL	Neurofilament Leichte Kette
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
OR	<i>Odds Ratio</i>
POC	<i>Point of care</i>
qRT-PCR	<i>quantitative real-time polymerase chain reaction</i>
S100B	S100 Calcium-bindendes Protein B
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
SM	Stroke Mimic
SVD	<i>Small Vessel Disease</i>
TIA	Transitorisch ischämische Attacke

## 7. Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Frau Melina für die fortwährende Unterstützung, mir immer wieder den Rücken freigehalten zu haben, auch nun mit zwei kleinen Kindern und dabei selbst akademisch tätig zu sein.

Ich danke ebenfalls meinen Eltern, für die Ermöglichung des Medizinstudiums und stetige Ermutigung, besonders in den frühen Jahren des Studiums.

Einen großen Dank möchte ich Martin Dichgans aussprechen, für das Vertrauen und alle Ratschläge, nicht nur während meiner ersten Jahre am ISD, sondern auch und gerade jetzt. Danke auch für die investierte Zeit, z.B. im Rahmen der mehrstündigen gemeinsamen Paper-Writing-Sessions und das stetig unfassbar schnelle Feedback zu Ergebnissen und Manuskriptversionen.

Herausheben möchte ich ebenfalls meinen Freund und Mentor Konstantinos Dimitriadis. Deine Prinzipien sind oft ein Leuchtturm in der Nacht gewesen. Marianne Dieterich und Thomas Liebig möchte ich für die Bereitschaft danken in Kollaboration mit ihren Abteilungen Forschungsprojekte durchgeführt haben zu können. Danken möchte ich im Besonderen auch meinen (ehemaligen) Kollegen Matthias Prestel (für die tolle Unterstützung während der ersten Jahre am ISD), Rainer Malik (für die unglaublich gute Unterstützung und Guidance bei bioinformatischen Fragestellungen), Marco Duering (im Besonderen für eine gemeinsame R-Session, die ich erinnere als wäre sie gestern gewesen), Frank Wollenweber (für die klinische Führung), Arthur Liesz und Nick Plesnila (für die vielfältigen internen Kollaborationen).

Großer Dank geht auch an alle Studenten, mit denen ich bisher das Glück hatte zusammenarbeiten zu dürfen: Veronika Kautzky, Ivelina Stoycheva, Julia Böck, Asli Gizem Kaya, Nicola Schieferdecker, Hanna Kollmeier, Sabrina Helm, Johanna Dietz, Julian Angermeier, Sonja Ametsbichler, Melanie Kaufmann, Charlotte Forster, Nina Meißner, Nada Khalifeh, Michael Karg, Vanessa Granja Burbano, Teresa Allegra Wölfer und Evan Hunter Stanton.

Dank gilt auch allen Kollaborationspartnern ohne die die einzelnen Projekte nicht möglich gewesen wären: Christian Gieger, Stefan Brandmaier, Rui Wang-Sattler, Edzard Schwedhelm, Lesca M. Holdt, Daniel Teupser, Knut Krohn, Bernd Northoff, Matthias Klein, Paul Reidler, Wolfgang Kunz, Alex Brehm, Marios-Nikos Psychogios, Daokun Sun, Myriam Fornage, Christian Barro, Felix J. Bode, Gabor Petzold, Franziska Dorn, Lars Kellert, Jens Kuhle und Nils Peters.

## 8. Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:	IF
1. Schoeberl F*, <b>Tiedt S*</b> , Schmitt A, Blumenberg V, Karschnia P, Granja Burbano V, Buecklein V, Rejeski K, Schmidt C, Busch G, von Bergwelt-Baildon M, Tonn JC, Schmitt M, Subklewe M, von Baumgarten L. Neurofilament light chain serum levels correlate with the severity of neurotoxicity after CAR T cell treatment. <i>Blood Adv.</i> 2022. Online ahead of print. *Equally contributed.	6.8
2. Reidler P, Brehm A, Sporns PB, Burbano VG, Stueckelschweiger L, Brooks G, Liebig T, Psychogios MN, Ricke J, Dimitriadis K, Dichgans M, Kunz WG, <b>Tiedt S</b> . Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2021 May 26;jnnp-2021-326072. doi: 10.1136/jnnp-2021-326072. Online ahead of print.	10.1
3. Stueckelschweiger L*, <b>Tiedt S*</b> , Pühr-Westerheide D, Fabritius MP, Mueller F, Kellert L, Maurus S, Grosu S, Rueckel J, Herzberg M, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Reidler P. Decomposing Acute Symptom Severity in Large Vessel Occlusion Stroke: Association With Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. <i>Front Neurol.</i> 2021 Mar 11;12:651387. doi: 10.3389/fneur.2021.651387. eCollection 2021. *Equally contributed.	3.5
4. <b>Tiedt S*</b> , Bode FJ*, Uphaus T*, Alegiani A, Gröschel K, Petzold GC; GSR-ET investigators. Impact of the COVID-19-pandemic on thrombectomy services in Germany. <i>Neurol Res Pract.</i> 2020 Nov 23;2:44. doi: 10.1186/s42466-020-00090-0. eCollection 2020. *Equally contributed.	NA
5. <b>Tiedt S</b> , Brandmaier S, Kollmeier H, Duering M, Artati A, Adamski J, Klein M, Liebig T, Holdt LM, Teupser D, Wang-Sattler R, Schwedhelm E, Gieger C, Dichgans M. Circulating Metabolites Differentiate Acute Ischemic Stroke from Stroke Mimics. <i>Ann Neurol.</i> 2020 Oct;88(4):736-746. doi: 10.1002/ana.25859. Epub 2020 Aug 29.	10.4
6. Rotkopf LT*, <b>Tiedt S*</b> , Pühr-Westerheide D, Herzberg M, Reidler P, Kellert L, Feil K, Thierfelder KM, Dorn F, Liebig T, Wollenweber FA, Kunz WG. Ischemic Core Volume Combined with the Relative Perfusion Ratio for Stroke Outcome Prediction after Endovascular Thrombectomy. <i>J Neuroimaging.</i> 2020 May;30(3):321-326. doi: 10.1111/jon.12695. Epub 2020 Feb 10. *Equally contributed.	6.6
7. <b>Tiedt S</b> , Herzberg M, Küpper C, Feil K, Kellert L, Dorn F, Liebig T, Alegiani A, Dichgans M, Wollenweber FA; GSR Investigators. Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke. <i>Stroke.</i> 2020 Mar;51(3):1014-1016. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028383. Epub 2019 Dec 18.	7.9
8. Sun D*, <b>Tiedt S*</b> , Yu B, Jian X, Gottesman RF, Mosley TH, Boerwinkle E, Dichgans M, Fornage M. A prospective study of serum metabolites and risk of ischemic stroke. <i>Neurology.</i> 2019 Apr 16;92(16):e1890-e1898. doi: 10.1212/WNL.0000000000007279. Epub 2019 Mar 13. *Equally contributed.	8.8
9. <b>Tiedt S*</b> , Duering M*, Barro C, Kaya AG, Boeck J, Bode FJ, Klein M, Dorn F, Gesierich B, Kellert L, Ertl-Wagner B, Goertler MW, Petzold GC, Kuhle J, Wollenweber FA, Peters N, Dichgans M. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. <i>Neurology.</i> 2018 Oct 2;91(14):e1338-e1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000006282. Epub 2018 Sep 14. *Equally contributed.	8.7
10. <b>Tiedt S</b> , Prestel M, Malik R, Schieferdecker N, Duering M, Kautzky V, Stoycheva I, Böck J, Northoff BH, Klein M, Dorn F, Krohn K, Teupser D, Liesz A, Plesnila N, Holdt LM, Dichgans M. RNA-Seq Identifies Circulating miR-125a-5p, miR-125b-5p, and miR-143-3p as Potential Biomarkers for Acute Ischemic Stroke. <i>Circ Res.</i> 2017 Sep 29;121(8):970-980. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311572. Epub 2017 Jul 19.	15.2
11. Pinilla S, Weckbach LT, Alig SK, Bauer H, Noerenberg D, Singer K, <b>Tiedt S</b> . Blogging medical students: a qualitative analysis. <i>GMS Z Med Ausbild.</i> 2013;30(1):Doc9. doi: 10.3205/zma000852. Epub 2013 Feb 21.	0.7
<b>Originalarbeiten als Koautor:</b>	
1. Hahn M, Gröschel S, Tanyildizi Y, Brockmann MA, Gröschel K, Uphaus T; <b>German Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET) Investigators</b> . The Bigger the Better? Center Volume Dependent Effects on Procedural and Functional Outcome in Established Endovascular Stroke Centers. <i>Front Neurol.</i> 2022 Mar 2;13:828528.	3.5

2. Feil K, Matusевич M, Herzberg M, **Tiedt S**, Küpper C, Wischmann J, Schönecker S, Mengel A, Sartor-Pfeiffer J, Berger K, Dimitriadis K, Liebig T, Dieterich M, Mazya M, Ahmed N, Kellert L. Minor stroke in large vessel occlusion: A matched analysis of patients from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET) and patients from the Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Eur J Neurol*. 2022 Feb 4. 6.1
3. Schwedhelm E, Schwieren L, **Tiedt S**, von Lucadou M, Gloyer NO, Böger R, Magnus T, Daum G, Thomalla G, Gerloff C, Choe CU. Serum Sphingosine-1-Phosphate Levels Are Associated With Severity and Outcome in Patients With Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2021 Sep 9;STROKEAHA120033414. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033414. Online ahead of print. 7.9
4. Weller JM, Enkirch SJ, Bogs C, Braemswig TB, Deb-Chatterji M, Keil F, Kindler C, Maywald S, Schirmer MD, Stösser S, Solymosi L, Nolte CH, Bode FJ, Petzold GC; **GSR-ET Investigators**. Endovascular Treatment for Acute Stroke in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2021 Aug 20;STROKEAHA120033014. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033014. Online ahead of print. 7.9
5. Fabritius MP, Wölfer TA, Herzberg M, **Tiedt S**, Pühr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Geyer T, Curta A, Kellert L, Küpper C, Liebig T, Ricke J, Dimitriadis K, Kunz WG, Zimmermann H, Reidler P. Course of Early Neurologic Symptom Severity after Endovascular Treatment of Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke: Association with Baseline Multiparametric CT Imaging and Clinical Parameters. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 15;11(7):1272. doi: 10.3390/diagnostics11071272. 3.7
6. Fabritius MP, **Tiedt S**, Pühr-Westerheide D, Grosu S, Maurus S, Schwarze V, Rübenthaler J, Stueckelschweiger L, Ricke J, Liebig T, Kellert L, Feil K, Dimitriadis K, Kunz WG, Reidler P. Computed Tomography Perfusion Deficit Volumes Predict Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2016-2023. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032924. Epub 2021 May 5. 7.9
7. Herzberg M, Scherling K, Stahl R, **Tiedt S**, Wollenweber FA, Küpper C, Feil K, Forbrig R, Patzig M, Kellert L, Kunz WG, Reidler P, Zimmermann H, Liebig T, Dieterich M, Dorn F; GSR investigators. Late Thrombectomy in Clinical Practice: Retrospective Application of DAWN/DEFUSE3 Criteria within the German Stroke Registry. *Clin Neuroradiol*. 2021 Jun 7. doi: 10.1007/s00062-021-01033-1. Online ahead of print. 2.1
8. Roth S, Cao J, Singh V, **Tiedt S**, Hundeshagen G, Li T, Boehme JD, Chauhan D, Zhu J, Ricci A, Gorka O, Asare Y, Yang J, Lopez MS, Rehberg M, Bruder D, Zhang S, Groß O, Dichgans M, Hornung V, Liesz A. Post-injury immunosuppression and secondary infections are caused by an AIM2 inflammasome-driven signaling cascade. *Immunity*. 2021 Apr 13;54(4):648-659.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2021.02.004. Epub 2021 Mar 4. 31.7
9. Maros ME, Brekenfeld C, Brooks G, Leischner H, McDonough R, Deb-Chatterji M, Alegiani A, Thomalla G, Fiehler J, Flottmann F; **GSR Investigators**. Number of Retrieval Attempts Rather Than Procedure Time Is Associated With Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage. *Stroke*. 2021 May;52(5):1580-1588. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031242. Epub 2021 Apr 5. 7.9
10. Feil K, Herzberg M, Dorn F, **Tiedt S**, Küpper C, Thunstedt DC, Hinske LC, Mühlbauer K, Goss S, Liebig T, Dieterich M, Bayer A, Kellert L; GSR Investigators. General Anesthesia versus Conscious Sedation in Mechanical Thrombectomy. *J Stroke*. 2021 Jan;23(1):103-112. doi: 10.5853/jos.2020.02404. Epub 2021 Jan 31. 7.0
11. Feil K, Herzberg M, Dorn F, **Tiedt S**, Küpper C, Thunstedt DC, Papanagiotou P, Meyer L, Kastrup A, Dimitriadis K, Liebig T, Dieterich M, Kellert L; GSR investigators†. Tandem Lesions in Anterior Circulation Stroke: Analysis of the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *Stroke*. 2021 Apr;52(4):1265-1275. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031797. Epub 2021 Feb 16. 7.9
12. Herm J, Schlemm L, Siebert E, Bohner G, Alegiani AC, Petzold GC, Pfeilschifter W, **Tiedt S**, Kellert L, Endres M, Nolte CH. How do treatment times impact on functional outcome in stroke patients undergoing thrombectomy in Germany? Results from the German Stroke Registry. *Int J Stroke*. 2021 Jan 20:1747493020985260. doi: 10.1177/1747493020985260. Online ahead of print. 5.3
13. Küpper C, Feil K, Wollenweber FA, **Tiedt S**, Herzberg M, Dorn F, Liebig T, Dieterich M, Kellert L; GSR investigators. Endovascular stroke treatment in orally anticoagulated patients: 4.8

- an analysis from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *J Neurol.* 2021 May;268(5):1762-1769. doi: 10.1007/s00415-020-10369-6. Epub 2020 Dec 29.
14. Feil K, Küpper C, **Tiedt S**, Dimitriadis K, Herzberg M, Dorn F, Liebig T, Dieterich M, Kellert L; GSR Investigators. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in infective endocarditis: A matched case-control analysis from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment. *Eur J Neurol.* 2021 Mar;28(3):861-867. doi: 10.1111/ene.14686. Epub 2021 Jan 6. 6.1
  15. Deb-Chatterji M, Schlemm E, Flottmann F, Meyer L, Alegiani A, Brekenfeld C, Fiehler J, Gerloff C, Thomalla G; **GSR-ET Investigators**. Sex Differences in Outcome After Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke are Explained by Confounding Factors. *Clin Neuroradiol.* 2020 Dec 21. doi: 10.1007/s00062-020-00983-2. Online ahead of print. 2.1
  16. Reidler P, Stueckelschweiger L, Pühr-Westerheide D, Feil K, Kellert L, Dimitriadis K, **Tiedt S**, Herzberg M, Rémi J, Liebig T, Fabritius MP, Kunz WG. Performance of Automated Attenuation Measurements at Identifying Large Vessel Occlusion Stroke on CT Angiography. *Clin Neuroradiol.* 2020 Sep 16. doi: 10.1007/s00062-020-00956-5. Online ahead of print. 2.1
  17. Feil K, Rémi J, Küpper C, Herzberg M, Dorn F, Kunz WG, Reidler P, Levin J, Hüttemann K, **Tiedt S**, Heidger W, Müller K, Thunstedt DC, Dabitz R, Müller R, Pfefferkorn T, Hamann GF, Liebig T, Dieterich M, Kellert L. Inter-hospital transfer for mechanical thrombectomy within the supraregional stroke network NEVAS. *J Neurol.* 2021 Feb;268(2):623-631. doi: 10.1007/s00415-020-10165-2. Epub 2020 Sep 5. 4.8
  18. Schmidbauer ML, Rizas KD, **Tiedt S**, Dimitriadis K. Low rate of intracerebral hemorrhage after cardiac catheterization in patients with acute ischemic stroke in a large case series. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Nov;198:106159. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106159. Epub 2020 Aug 16. 1.5
  19. Reidler P, Pühr-Westerheide D, Rotkopf L, Fabritius MP, Feil K, Kellert L, **Tiedt S**, Rémi J, Liebig T, Kunz WG. Cerebral attenuation on single-phase CT angiography source images: Automated ischemia detection and morphologic outcome prediction after thrombectomy in patients with ischemic stroke. *PLoS One.* 2020 Aug 13;15(8):e0236956. doi: 10.1371/journal.pone.0236956. eCollection 2020. 2.7
  20. Reidler P, Mueller F, Stueckelschweiger L, Feil K, Kellert L, Fabritius MP, Liebig T, **Tiedt S**, Pühr-Westerheide D, Kunz WG. Diaschisis revisited: quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke. *Neuroimage Clin.* 2020;27:102329. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102329. Epub 2020 Jun 26. 5.9
  21. Asare Y, Campbell-James TA, Bokov Y, Yu LL, Prestel M, El Bounkari O, Roth S, Megens RTA, Straub T, Thomas K, Yan G, Schneider M, Ziesch N, **Tiedt S**, Silvestre-Roig C, Braster Q, Huang Y, Schneider M, Malik R, Haffner C, Liesz A, Soehnlein O, Bernhagen J, Dichgans M. Histone Deacetylase 9 Activates IKK to Regulate Atherosclerotic Plaque Vulnerability. *Circ Res.* 2020 Aug 28;127(6):811-823. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316743. Epub 2020 Jun 17. 17.3
  22. Fabritius MP, Reidler P, Froelich MF, Rotkopf LT, Liebig T, Kellert L, Feil K, **Tiedt S**, Kazmierczak PM, Thierfelder KM, Pühr-Westerheide D, Kunz WG. Incremental Value of Computed Tomography Perfusion for Final Infarct Prediction in Acute Ischemic Cerebellar Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 5;8(21):e013069. doi: 10.1161/JAHA.119.013069. Epub 2019 Oct 19. 4.6
  23. Chung J, Marini S, Pera J, Norrving B, Jimenez-Conde J, Roquer J, Fernandez-Cadenas I, Tirschwell DL, Selim M, Brown DL, Silliman SL, Worrall BB, Meschia JF, Demel S, Greenberg SM, Slowik A, Lindgren A, Schmidt R, Traylor M, Sargurupremraj M, **Tiedt S**, Malik R, Dabitz R, Dichgans M, Langefeld CD, Woo D, Rosand J, Anderson CD. Genome-wide association study of cerebral small vessel disease reveals established and novel loci. *Brain.* 2019 Oct 1;142(10):3176-3189. doi: 10.1093/brain/awz233. 11.3
  24. Pühr-Westerheide D, **Tiedt S**, Rotkopf LT, Herzberg M, Reidler P, Fabritius MP, Kazmierczak PM, Kellert L, Feil K, Thierfelder KM, Dorn F, Liebig T, Wollenweber FA, Kunz WG. Clinical and Imaging Parameters Associated With Hyperacute Infarction Growth in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke.* 2019 Oct;50(10):2799-2804. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025809. Epub 2019 Aug 20. 7.2
  25. Schuler F, Rotkopf LT, Apel D, Fabritius MP, **Tiedt S**, Wollenweber FA, Kellert L, Dorn F, Liebig T, Thierfelder KM, Kunz WG. Differential Benefit of Collaterals for Stroke Patients Treated with Thrombolysis or Supportive Care : A Propensity Score Matched Analysis. *Clin Neuroradiol.* 2020 Sep;30(3):525-533. doi: 10.1007/s00062-019-00815-y. Epub 2019 Aug 2. 2.1

26. Wollenweber FA, **Tiedt S**, Alegiani A, Alber B, Bangard C, Berrouschot J, Bode FJ, Boeckh-Behrens T, Bohner G, Bormann A, Braun M, Dorn F, Eckert B, Flottmann F, Hamann GF, Henn KH, Herzberg M, Kastrup A, Kellert L, Kraemer C, Krause L, Lehm M, Liman J, Lowens S, Mpotsaris A, Papanagioutou P, Petersen M, Petzold GC, Pfeilschifter W, Psychogios MN, Reich A, von Rennenberg R, Röther J, Schäfer JH, Siebert E, Siedow A, Solymosi L, Thonke S, Wagner M, Wunderlich S, Zweynert S, Nolte CH, Gerloff C, Thomalla G, Dichgans M, Fiehler J. Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2500-2506. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026005. Epub 2019 Jul 24. 7.2
27. Larsson SC, Traylor M, Burgess S, Boncoraglio GB, Jern C, Michaëlsson K, Markus HS; **MEGASTROKE project of the International Stroke Genetics Consortium**. Serum magnesium and calcium levels in relation to ischemic stroke: Mendelian randomization study. *Neurology*. 2019 Feb 26;92(9):e944-e950. doi: 10.1212/WNL.0000000000007001. Epub 2019 Jan 25. 8.8
28. Froelich MF, Thierfelder KM, Rotkopf LT, Fabritius MP, Kellert L, **Tiedt S**, Sommer WH, Wollenweber FA, Dorn F, Liebig T, Reidler P, Kunz WG. Impact of Collateral Filling Delay on the Development of Subacute Complications After Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2020 Jun;30(2):331-337. doi: 10.1007/s00062-019-00760-w. Epub 2019 Feb 1. 2.1
29. Franceschini N, Giambartolomei C, de Vries PS, Finan C, Bis JC, Huntley RP, Loring RC, Tajuddin SM, Winkler TW, Graff M, Kavousi M, Dale C, Smith AV, Hofer E, van Leeuwen EM, Nolte IM, Lu L, Scholz M, Sargurupremraj M, Pitkänen N, Franzén O, Joshi PK, Noordam R, Marioni RE, Hwang SJ, Musani SK, Schminke U, Palmas W, Isaacs A, Correa A, Zonderman AB, Hofman A, Teumer A, Cox AJ, Uitterlinden AG, Wong A, Smit AJ, Newman AB, Britton A, Ruusalepp A, Sennblad B, Hedblad B, Pasaniuc B, Penninx BW, Langefeld CD, Wassel CL, Tzourio C, Fava C, Baldassarre D, O'Leary DH, Teupser D, Kuh D, Tremoli E, Mannarino E, Grossi E, Boerwinkle E, Schadt EE, Ingelsson E, Veglia F, Rivadeneira F, Beutner F, Chauhan G, Heiss G, Snieder H, Campbell H, Völzke H, Markus HS, Deary IJ, Jukema JW, de Graaf J, Price J, Pott J, Hopewell JC, Liang J, Thiery J, Engmann J, Gertow K, Rice K, Taylor KD, Dhana K, Kiemeneij LALM, Lind L, Raffield LM, Launer LJ, Holdt LM, Dörr M, Dichgans M, Traylor M, Sitzer M, Kumari M, Kivimäki M, Nalls MA, Melander O, Raitakari O, Franco OH, Rueda-Ochoa OL, Roussos P, Whincup PH, Amouyel P, Giral P, Anugu P, Wong Q, Malik R, Rauramaa R, Burkhardt R, Hardy R, Schmidt R, de Mutsert R, Morris RW, Strawbridge RJ, Wannamethee SG, Hägg S, Shah S, McLachlan S, Trompet S, Seshadri S, Kurl S, Heckbert SR, Ring S, Harris TB, Lehtimäki T, Galesloot TE, Shah T, de Faire U, Plagnol V, Rosmond WD, Post W, Zhu X, Zhang X, Guo X, Saba Y; **MEGASTROKE Consortium**, Dehghan A, Seldenrijk A, Morrison AC, Hamsten A, Psaty BM, van Duijn CM, Lawlor DA, Mook-Kanamori DO, Bowden DW, Schmidt H, Wilson JF, Wilson JG, Rotter JI, Wardlaw JM, Deanfield J, Halcox J, Lyytikäinen LP, Loeffler M, Evans MK, Debette S, Humphries SE, Völker U, Gudnason V, Hingorani AD, Björkegren JLM, Casas JP, O'Donnell CJ. GWAS and colocalization analyses implicate carotid intima-media thickness and carotid plaque loci in cardiovascular outcomes. *Nat Commun*. 2018 Dec 3;9(1):5141. doi: 10.1038/s41467-018-07340-5. 11.9
30. Cole JW, Xu H, Ryan K, Jaworek T, Dueker N, McArdle P, Gaynor B, Cheng YC, O'Connell J, Bevan S, Malik R, Ahmed NU, Amouyel P, Anjum S, Bis JC, Crosslin D, Danesh J, Engelter ST, Fornage M, Frossard P, Gieger C, Giese AK, Grond-Ginsbach C, Ho WK, Holliday E, Hopewell J, Hussain M, Iqbal W, Jabeen S, Jannes J, Kamal A, Kamatani Y, Kanse S, Kloss M, Lathrop M, Leys D, Lindgren A, Longstreth WT Jr, Mahmood K, Meisinger C, Metso TM, Mosley T Jr, Müller-Nurasyid M, Norrving B, Parati E, Peters A, Pezzini A, Quereshi I, Rasheed A, Rauf A, Salam T, Shen J, Slowik A, Stanne T, Strauch K, Tattlisumak T, Thijs VN, **Tiedt S**, Traylor M, Waldenberger M, Walters M, Zhao W, Boncoraglio G, Debette S, Jern C, Levi C, Markus H, Meschia J, Rolfs A, Rothwell P, Saleheen D, Seshadri S, Sharma P, Sudlow C, Worrall B; METASTROKE Consortium of the ISGC; WTCCC-2 Consortium, Stine OC, Kittner SJ, Mitchell BD. Genetics of the thrombomodulin-endothelial cell protein C receptor system and the risk of early-onset ischemic stroke. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0206554. doi: 10.1371/journal.pone.0206554. eCollection 2018. 2.8
31. Nagel S, Bouslama M, Krause LU, Küpper C, Messer M, Petersen M, Lowens S, Herzberg M, Ringleb PA, Möhlenbruch MA, **Tiedt S**, Lima FO, Haussen DC, Smith WS, Lev MH, Nogueira RG. Mechanical Thrombectomy in Patients With Milder Strokes and Large Vessel Occlusions. *Stroke*. 2018 Oct;49(10):2391-2397. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021106. 6.0
32. Malsch C, Liman T, Wiedmann S, Siegerink B, Georgakis MK, **Tiedt S**, Endres M, Heuschmann PU. Outcome after stroke attributable to baseline factors-The PROSpective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS). *PLoS One*. 2018 Sep 26;13(9):e0204285. doi: 10.1371/journal.pone.0204285. eCollection 2018. 2.8

33. Duering M, Konieczny MJ, **Tiedt S**, Baykara E, Tuladhar AM, Leijssen EV, Lyrer P, Engelter ST, Gesierich B, Achmüller M, Barro C, Adam R, Ewers M, Dichgans M, Kuhle J, de Leeuw FE, Peters N. Serum Neurofilament Light Chain Levels Are Related to Small Vessel Disease Burden. *J Stroke*. 2018 May;20(2):228-238. doi: 10.5853/jos.2017.02565. Epub 2018 May 31. 5.6
34. Roth S, Singh V, **Tiedt S**, Schindler L, Huber G, Geerloff A, Antoine DJ, Anfray A, Orset C, Gauberti M, Fournier A, Holdt LM, Harris HE, Engelhardt B, Bianchi ME, Vivien D, Haffner C, Bernhagen J, Dichgans M, Liesz A. Brain-released alarmins and stress response synergize in accelerating atherosclerosis progression after stroke. *Sci Transl Med*. 2018 Mar 14;10(432):eaa01313. doi: 10.1126/scitranslmed.aao1313. 17.1
35. Malik R, Chauhan G, Traylor M, Sargurupremraj M, Okada Y, Mishra A, Rutten-Jacobs L, Giese AK, van der Laan SW, Gretarsdottir S, Anderson CD, Chong M, Adams HHH, Ago T, Almgren P, Amouyel P, Ay H, Bartz TM, Benavente OR, Bevan S, Boncoraglio GB, Brown RD Jr, Butterworth AS, Carrera C, Carty CL, Chasman DI, Chen WM, Cole JW, Correa A, Cotlarciuc I, Cruchaga C, Danesh J, de Bakker PIW, DeStefano AL, den Hoed M, Duan Q, Engelter ST, Falcone GJ, Gottesman RF, Grewal RP, Gudnason V, Gustafsson S, Haessler J, Harris TB, Hassan A, Havulinna AS, Heckbert SR, Holliday EG, Howard G, Hsu FC, Hyacinth HI, Ikram MA, Ingelsson E, Irvin MR, Jian X, Jiménez-Conde J, Johnson JA, Jukema JW, Kanai M, Keene KL, Kissela BM, Kleindorfer DO, Kooperberg C, Kubo M, Lange LA, Langefeld CD, Langenberg C, Launer LJ, Lee JM, Lemmens R, Leys D, Lewis CM, Lin WY, Lindgren AG, Lorentzen E, Magnusson PK, Maguire J, Manichaikul A, McArdle PF, Meschia JF, Mitchell BD, Mosley TH, Nalls MA, Ninomiya T, O'Donnell MJ, Psaty BM, Pulit SL, Rannikmäe K, Reiner AP, Rexrode KM, Rice K, Rich SS, Ridker PM, Rost NS, Rothwell PM, Rotter JI, Rundek T, Sacco RL, Sakaue S, Sale MM, Salomaa V, Sapkota BR, Schmidt R, Schmidt CO, Schminke U, Sharma P, Slowik A, Sudlow CLM, Tanislav C, Tatlisumak T, Taylor KD, Thijs VNS, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, **Tiedt S**, Trompet S, Tzourio C, van Duijn CM, Walters M, Wareham NJ, Wassertheil-Smoller S, Wilson JG, Wiggins KL, Yang Q, Yusuf S; AFGen Consortium; Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium; International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium; INVENT Consortium; STARNET, Bis JC, Pastinen T, Ruusalepp A, Schadt EE, Koplev S, Björkegren JLM, Codoni V, Civelek M, Smith NL, Trégouët DA, Christophersen IE, Roselli C, Lubitz SA, Ellinor PT, Tai ES, Kooner JS, Kato N, He J, van der Harst P, Elliott P, Chambers JC, Takeuchi F, Johnson AD; BioBank Japan Cooperative Hospital Group; COMPASS Consortium; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; International Stroke Genetics Consortium (ISGC); METASTROKE Consortium; Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; NINDS Stroke Genetics Network (SiGN); UK Young Lacunar DNA Study; MEGASTROKE Consortium, Sanghera DK, Melander O, Jern C, Strbian D, Fernandez-Cadenas I, Longstreth WT Jr, Rolfs A, Hata J, Woo D, Rosand J, Pare G, Hopewell JC, Saleheen D, Stefansson K, Worrall BB, Kittner SJ, Seshadri S, Fornage M, Markus HS, Howson JMM, Kamatani Y, Dobbie S, Dichgans M. Multiethnic genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018 Apr;50(4):524-537. doi: 10.1038/s41588-018-0058-3. Epub 2018 Mar 12. 25.5
36. Kunisch R, Guder P, Schinke K, Nörenberg D, Ruf VC, Alig S, Bauer HJ, Kirchner SK, Kruger S, Noerenberg D, Singer K, **Tiedt S**, Weckbach L, Wypior G, Angstwurm M. Reforming the Surgical Section of the Practical Year at Ludwig-Maximilians-University Munich. *Zentralbl Chir*. 2016 Jun;141(3):310-4. doi: 10.1055/s-0034-1396254. Epub 2015 Nov 10. 0.4
37. Meissner L, Gallozzi M, Balbi M, Schwarzmaier S, **Tiedt S**, Terpolilli NA, Plesnila N. Temporal Profile of MicroRNA Expression in Contused Cortex after Traumatic Brain Injury in Mice. *J Neurotrauma*. 2016 Apr 15;33(8):713-20. doi: 10.1089/neu.2015.4077. Epub 2015 Dec 23. 5.2
38. NINDS Stroke Genetics Network (SiGN); **International Stroke Genetics Consortium (ISGC)**. Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):174-184. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00338-5. Epub 2015 Dec 19. 26.3
39. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, Brown RD Jr, Meschia JF, Rundek T, Wassertheil-Smoller S, Woo D, Andberg G, Biffi A, Brenner DA, Cole JW, Corriveau R, de Bakker PI, Delavaran H, Dichgans M, Grewal RP, Gwinn K, Huq M, Jern C, Jimenez-Conde J, Jood K, Kaplan RC, Katschnig P, Katsnelson M, Labovitz DL, Lemmens R, Li L, Lindgren A, Markus HS, Peddareddygaru LR, Pedersén A, Pera J, Redfors P, Roquer J, Rosand J, Rost NS, Rothwell PM, Sacco RL, Sharma P, Slowik A, Sudlow C, Thijs V, **Tiedt S**, Valenti R, Worrall BB; NINDS SiGN Study. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: 8.3

the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014 Oct 28;83(18):1653-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000000942. Epub 2014 Sep 26.

40. Sirko S, Behrendt G, Johansson PA, Tripathi P, Costa M, Bek S, Heinrich C, **Tiedt S**, Colak D, Dichgans M, Fischer IR, Plesnila N, Staufienbiel M, Haass C, Snapyan M, Saghatelian A, Tsai LH, Fischer A, Grobe K, Dimou L, Götz M. Reactive glia in the injured brain acquire stem cell properties in response to sonic hedgehog. *Cell Stem Cell*. 2013 Apr 4;12(4):426-39. doi: 10.1016/j.stem.2013.01.019. 22.2
41. Heinrich C, Blum R, Gascón S, Masserdotti G, Tripathi P, Sánchez R, **Tiedt S**, Schroeder T, Götz M, Berninger B. Directing astroglia from the cerebral cortex into subtype specific functional neurons. *PLoS Biol*. 2010 May 18;8(5):e1000373. doi: 10.1371/journal.pbio.1000373. 12.5

#### Kasuistiken/Case Reports:

1. Levin J\*, **Tiedt S\***, Arzberger T, Biskup S, Schuberth M, Stenglein Krapf G, Kreth FW, Högen T, la Fougère C, Linn J, van der Knaap MS, Giese A, Kretzschmar HA, Danek A. Diffuse leukoencephalopathy with spheroids: biopsy findings and a novel mutation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Jul;122:113. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.04.022. Epub 2014 May 4. \*Equally contributed. 1.1

#### Übersichtsartikel/Reviews:

1. **Tiedt S**. Epileptische Anfälle bei Schlaganfall. *InFo Neurologie + Psychiatrie*. Ausgabe 11/2021. NA
2. **Tiedt S**, Dorn F. Thrombectomy in clinical practice: What do we learn from registry studies? *Nervenarzt*. 2021 Aug;92(8):744-751. doi: 10.1007/s0011502101122-z. Epub 2021 May 3. 1.0
3. Lo EH, Albers GW, Dichgans M, Donnan G, Esposito E, Foster R, Howells DW, Huang YG, Ji X, Klerman EB, Lee S, Li W, Liebeskind DS, Lizasoain I, Mandeville ET, Moro MA, Ning M, Ray D, Sakadžić S, Saver JL, Scheer FAJL, Selim M, **Tiedt S**, Zhang F, Buchan AM. Circadian Biology and Stroke. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):2180-2190. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031742. Epub 2021 May 4. 7.9
4. Montaner J, Ramiro L, Simats A, **Tiedt S**, Makris K, Jickling GC, Dobbie S, Sanchez JC, Bustamante A. Multilevel omics for the discovery of biomarkers and therapeutic targets for stroke. *Nat Rev Neurol*. 2020 May;16(5):247-264. doi: 10.1038/s41582-020-0350-6. Epub 2020 Apr 22. 42.9
5. **Tiedt S**, Dichgans M. Role of Non-Coding RNAs in Stroke. *Stroke*. 2018 Dec;49(12):3098-3106. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021010. 6.0
6. Küpper C, Kellert L, **Tiedt S**, Wollenweber FA. New oral anticoagulants (NOAC) in stroke treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 Feb;86(2):117-124. doi: 10.1055/s-0043-118845. Epub 2017 Nov 8. 0.6

#### Buchkapitel/Book chapters:

-

#### Sonstige Veröffentlichungen (z.B. Editorials, Letters to the Editor)

1. Uphaus T, Audebert HJ, Graner MW, **Tiedt S**, Kowalski RG. Blood-Based Biomarkers in Acute Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke. *Front Neurol*. 2022 Feb 24;13:866166. 3.5
2. **Tiedt S**, Wollenweber FA. Response by Tiedt and Wollenweber to Letter Regarding Article, "Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke". *Stroke*. 2020 Aug; 51(8):e159-e160. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030266. Epub 2020 Jun 22. 7.9
3. Wollenweber FA, **Tiedt S**, Fiehler J. Response by Wollenweber et al to Letter by Katsanos et al Regarding Article, "Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice". *Stroke*. 2019 Dec; 50(12):e427. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027415. Epub 2019 Oct 17. 7.2
4. Wollenweber FA, **Tiedt S**, Fiehler J. Response by Wollenweber et al to Letter by Wu et al Regarding Article, "Functional Outcome Following Stroke Thrombectomy in Clinical Practice". *Stroke*. 2019 Dec; 50(12):e429. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027805. Epub 2019 Oct 17. 7.2