

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. Carla Nau

**Nichtinvasive zerebrale Nahinfrarotspektroskopie
während endovaskulärer Therapie des akuten
ischämischen Schlaganfalls**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Andrea Zegelin
aus Hamburg

Lübeck 2021

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake
2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Philipp Hildebrand
Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2021
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.12.2021
-Promotionskommission der Sektion Medizin-

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungen	Bedeutung
<i>ACI</i>	Arteria carotis interna
<i>AUC</i>	area under the curve
<i>ASPECTS</i>	Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score
<i>CTA</i>	computertomografische Angiografie
<i>CTP</i>	computertomografische Perfusion
<i>cCT</i>	kraniale Computertomografie
<i>DGN</i>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<i>DSA</i>	digitale Subtraktionsangiografie
<i>ESUS</i>	embolic stroke of undetermined source (embolischer Schlaganfall von unbekannter Ursache)
<i>FiO₂</i>	fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion)
<i>HMCAS</i>	hyperdense middle cerebral artery sign (hyperdenses Mediazeichen)
<i>IHD</i>	interhemispheric difference (Differenz zwischen beiden Hemisphären)
<i>IQR</i>	interquartile range
<i>MAD</i>	mittlerer arterieller Druck
<i>Mdn</i>	Median
<i>MCA</i>	middle cerebral artery (Arteria cerebri media)
<i>mRS</i>	modified Ranking Scale
<i>NIHSS</i>	National Institutes of Health Stroke Scale
<i>NIRS</i>	Nahinfrarotspektroskopie
<i>rSO₂</i>	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung/Oxygenierung
<i>LrSO₂</i>	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung linke Hirnhälfte
<i>RrSO₂</i>	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung rechte Hirnhälfte
<i>rt – PA</i>	recombinant tissue plasminogen activator; Alteplase
<i>SpO₂</i>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
<i>TICI</i>	Thrombolysis in Cerebral Infarction

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1	Circulus arteriosus cerebri	3
2	Einteilung des MCA Gebietes zur Definition des ASPECTS	7
3	Darstellung eines Thrombus nach mechanischer Rekanalisation	10
4	Absorptionsspektrum für oxygeniertes, desoxygeniertes Hämoglobin, Cytochrom Oxidase aa3, Melanin und Wasser	13
5	Schematische Darstellung eines einfallenden Photons in den Kopf	14
6	Sensorplatzierung und Darstellung der zerebralen Oxygenierung	16
7	Darstellung der Messzeitpunkte	23
8	Flowchart zur Patientenrekrutierung	26
9	Grafische Darstellung der zerebralen Oxygenierung	28
10	Digitale Darstellung eines M1 Verschlusses	29
11	Zerebrale Oxygenierung während Intubation	30
12	Zerebrale Oxygenierung während Blutdruck- und Sättigungsabfall	31
13	Zerebrale Oxygenierung während Intervention	32
14	Zerebrale Oxygenierung während Extubation	33
15	Area under the curve während Intervention	34
16	Lineare Regression	37

TABELLENVERZEICHNIS

1	Segmente der Arteria cerebri media	3
2	Einteilung des MCA-Territoriums zur Erhebung des ASPECTS	7
3	TICI-Klassifikation	11
4	Patientencharakteristik	27
5	Relative Änderung und AUC	35
6	IHD vor und nach Intervention	36
7	Einfache lineare Regression	37
8	Korrelationsanalyse	38
9	National Institutes of Health Stroke Scale	68

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Der Schlaganfall	1
1.1.1	Bedeutung des Schlaganfalls	1
1.1.2	Nomenklatur und Definition	1
1.1.3	Anatomie zerebraler Gefäße	2
1.2	Bildgebende Verfahren bei Verdacht auf akuten Schlaganfall	4
1.2.1	Native CT-Untersuchung	4
1.2.2	CT-Angiografie	5
1.2.3	CT-Perfusion	6
1.2.4	MRT und MR-Angiografie	6
1.2.5	Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score	6
1.3	Therapie des Schlaganfalls	8
1.3.1	Intravenöse Lysetherapie	8
1.3.2	Mechanische Rekanalisation	9
1.3.2.1	Rekanalisation nach der TICI-Klassifikation	11
1.4	Nahinfrarotspektroskopie und ihre bisherige Anwendung	12
1.5	National Institutes of Health Stroke Scale	17
1.6	Fragestellung und Ziel der Arbeit	17
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Patientenkollektiv	20
2.2.1	Einschlusskriterien	20
2.2.2	Ausschlusskriterien	20
2.2.3	Effektives Patientenkollektiv	21
2.3	Durchführung der Studie	21
2.3.1	Datenerhebung	22
2.4	Statistische Analyse	23
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Patientencharakteristik	26
3.2	Deskriptive Analyse	28
3.2.1	Vergleich der Messzeitpunkte	28
3.2.1.1	Intubation	29
3.2.1.2	Intervention	31
3.2.1.3	Extubation	33
3.3	Statistische Analyse der Intervention	34
3.3.1	AUC und relative Änderung	34
3.3.2	Interhemispheric difference	36

3.3.3	Einfache lineare Regression	36
3.3.4	Korrelationsanalyse	38
4	DISKUSSION	39
4.1	Diskussion der deskriptiven Analyse	39
4.2	Diskussion der Messzeitpunkte	43
4.3	Diskussion der statistischen Analyse	45
4.4	Limitationen	47
4.5	Schlussfolgerung	48
5	ZUSAMMENFASSUNG	50
6	LITERATURVERZEICHNIS	52
7	ANHANG	68
7.1	National Institutes of Health Stroke Scale	68
7.2	Ethikantrag	69
7.3	Einverständniserklärung	70
7.4	Protokoll Akuttherapie Schlaganfall am UKSH, Campus Lübeck	73
8	DANKSAGUNG	75
9	LEBENS LAUF	76

1 EINLEITUNG

1.1 Der Schlaganfall

1.1.1 Bedeutung des Schlaganfalls

Der ischämische Schlaganfall zählt zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland und ist für Betroffene fast immer ein bedrohliches und einschneidendes Ereignis im Leben. Durch eine Durchblutungsstörung bedingt, kommt es zu einem Sistieren der Blut- und Sauerstoffunterversorgung des nachfolgenden Gehirngewebes [111]. Charakteristisch für den Schlaganfall ist, dass es einen irreversibel geschädigten Infarktkern gibt, der von einer Zone umgeben ist, in der Hirngewebe zwar ischämisch ist, aber noch potentiell gerettet werden kann - der Penumbra (lat. Halbschatten) [4]. Diese ist unterschiedlich groß: je länger die Ischämie anhält, desto kleiner wird sie und desto mehr breitet sich der Infarktkern im Bereich der Penumbra aus [53].

Beim Schlaganfall sterben pro Minute im Durchschnitt 1,9 Millionen Nervenzellen ab [89]. Betrachtet man die unersetzbaren Funktionen des Gehirns (von der Steuerung der Herz-Kreislauffunktionen über Bewegung und Sprache, Sehen und Denken bis hin zu komplexen Aspekten der Persönlichkeit) und die möglichen schwerwiegenden Folgen eines Schlaganfalls (Lähmungen, Bewusstseinsstörungen, Verlust der höheren Hirnfunktionen), sieht man, dass es sich um eines der zeitkritischsten Notfallbilder der Medizin handelt. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Diagnostik und Therapie voranzutreiben, um den irreversiblen Verlust an Nervenzellen zu verhindern.

1.1.2 Nomenklatur und Definition

Unter dem Begriff ischämischer Schlaganfall wird ein akutes fokales neurologisches Defizit verstanden, welches durch eine umschriebene Durchblutungsstörung des Gehirns

hervorgerufen wird. Als synonyme Bezeichnung ist der Begriff „Hirnsult“ oder engl. ischemic stroke bekannt, wohingegen der Begriff Apoplex veraltet ist. Unter der Bezeichnung „Hirnfarkt“ wird das morphologische Korrelat der Hirnparenchymnekrose verstanden, welches durch bildgebende Verfahren nachweisbar ist [111].

Ätiologisch lassen sich anhand der TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) „makroangiopathische“, „kardioembolische“, „mikroangiopathische“, „andere“ und „kryptogene“ Ursachen unterscheiden [1]. Das klinische Erscheinungsbild und der zeitliche Verlauf können sehr unterschiedlich sein. Eine schnelle Diagnose-sicherung und eine initiale Beurteilung des Ausmaßes des Hirnfarktes sind entscheidend für die Therapie, die spezifische Einschätzung des Risikos und die Prognose des Patienten [111].

1.1.3 Anatomie zerebraler Gefäße

Die arterielle Versorgung des Gehirns erfolgt aus zwei großen jeweils paarig angelegten Arterien: den Arteriae carotis internae (ACI) und den Arteriae vertebrales. Das Karotisstromgebiet umfasst dabei Gehirnteile der vorderen und mittleren Schädelgrube. Die Arteria carotis interna setzt sich als Arteria cerebri media (MCA, engl. middle cerebral artery) fort und gibt die beiden Arteriae cerebri anteriores ab. Die beiden Arteriae vertebrales vereinigen sich zur Arteria basilaris, diese teilt sich dann in die beiden Arteriae cerebri posteriores. Das Vertebrobasilarisgebiet umfasst dabei Gehirnteile der hinteren Schädelgrube. Beide Gefäßgebiete sind durch einen Ring, den Circulus arteriosus cerebri (Circulus arteriosus Willisii), miteinander verbunden, wodurch im Falle eines Gefäßverschlusses Minderversorgungen besser kompensiert werden können (siehe Abbildung 1).

Die Arteria cerebri anterior ist für den Hauptanteil der medialen Hemisphären und die Bereiche der Konvexität nahe der Mantelkante zuständig.

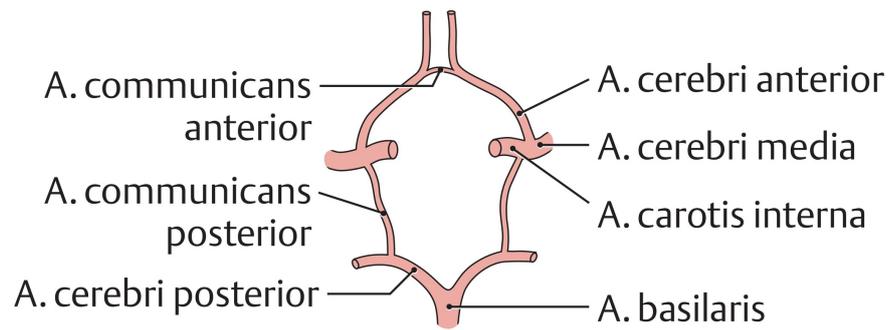


Abbildung 1: Circus arteriosus cerebri (Circulus arteriosus Willisii) [95].

Die Arteria cerebri media versorgt große Teile der Konvexität. Insbesondere werden die Basalganglien und die Capsula interna, durch die unter anderem die Pyramidenbahnen ziehen, zu großen Teilen von Ästen der Arteria cerebri media versorgt. Des Weiteren zählen die sensomotorische Rinde (Gyrus pre- und postcentralis) sowie das Broca- und Wernicke-Zentrum (motorisches und sensorisches Sprachzentrum) zu den Versorgungsgebieten der MCA [40, 67, 95]. Die MCA lässt sich in vier Gefäßabschnitte einteilen:

Tabelle 1: Segmente der Arteria cerebri media [40, 80].

Segment	Versorgungsgebiet
M1	Pars sphenoidalis (sphenoidales Segment)
M2	Pars insularis (insulares Segment)
M3	Pars opercularis (operkulares Segment)
M4	Pars terminalis (kortikales Segment)

Die Arteria cerebri posterior versorgt den Okzipitalpol und untere Anteile des Temporalappens. Die Versorgung der Sehrinde erfolgt daher aus Ästen der Arteria cerebri posterior.

Somit ist es möglich, anhand von typischen Ausfallerscheinungen auf den jeweiligen Gefäßverschluss zu schließen [67, 95].

1.2 Bildgebende Verfahren bei Verdacht auf akuten Schlaganfall

Ohne apparative Diagnostik ist eine Differenzierung zwischen ischämischen (80-85%) oder hämorrhagischen Schlaganfällen (15-20%), die klinisch sehr ähnlich, jedoch pathophysiologisch grundverschieden sind, nicht sicher möglich. Da sich die Behandlungsoptionen beider Formen erheblich unterscheiden, ist eine bildgebende Diagnostik unabdingbar [46, 61, 104]. Diese dient zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und ist entscheidend für die Indikationsstellung zur intravenösen Thrombolysse.

1.2.1 Native CT-Untersuchung

Am weitesten verbreitet und rasch verfügbar ist die native kraniale Computertomografie (cCT). Mit dieser ist die geforderte Unterscheidung zwischen Ischämie oder Hämorrhagie prompt möglich. Allerdings lassen sich beim ischämischen Schlaganfall erst ca. zwei Stunden nach Symptombeginn frühe Ischämiezeichen nachweisen [46, 61, 104]. Hierzu zählen die Frühhypodensität im Parenchym mit verminderter Abgrenzbarkeit der Basalganglien und des kortikalen Bandes, sowie verstrichene Sulci, die vermutlich durch eine Wasseraufnahme als Folge eines zytotoxischen Ödems innerhalb von vier Stunden entstehen [46, 61, 94]. Als hyperdenses Mediazeichen (engl. „hyperdense middle cerebral artery sign“, HMCAS) bezeichnet man den direkten Nachweis eines Thrombus in der Arteria cerebri media [106]. Ausgedehnte Infarktfrühzeichen innerhalb von sechs Stunden gelten als Prädiktor für ein schlechtes klinisches Outcome als Folge eines ischämischen Hirnschadens und erhöhen das Risiko für sekundäre zerebrale Hämorrhagien [112, 113].

Bei einer intrakraniellen Blutung stellt sich das Hämatom in der cCT unmittelbar in der hyperakuten (< 12h) bis frühen subakuten (2-7 Tage) Phase hyperdens im Vergleich

zum Hirngewebe dar. In der späten subakuten (8 Tage bis 1 Monat) Phase nimmt das Hämatom immer mehr an Dichte ab und wird im Vergleich zum Hirngewebe isodens, bis in der chronischen (> 1 Monat bis Jahre) Phase ein hypodenser Effekt, der einer Kolliquationsnekrose entspricht, zurück bleibt [58, 77].

Weil bei einem nicht hämorrhagischen Schlaganfall die klinische Untersuchung und die native-CT Untersuchung in ihrer Aussagekraft limitiert sind, kann im selben Untersuchungsgang zusätzlich eine CT-Angiografie (CTA) und eine CT-Perfusion (CTP) zur Lokalisation von Gefäßverschlüssen und minderperfundierten Gefäßregionen erfolgen [46, 97]. Die Kombination von nativ-CT, CTA und CTP kann in weniger als 15 Minuten erfolgen und entscheidend zur Therapieentscheidung beitragen [93]. Daher sollen Notfallpatienten mit Verdacht auf eine zerebrale Ischämie in ein Zentrum eingewiesen werden, das jederzeit über diese CT-Technik verfügt.

1.2.2 CT-Angiografie

Die CT-Angiografie mittels Spiral-CT ist eine Methode zur Visualisierung von Gefäßen nach Gabe eines Kontrastmittels und sollte zusätzlich zum nativen-CT erfolgen, um die Indikationsstellung zur mechanischen Rekanalisation zu ermöglichen [46]. Mit modernen CT-Scannern ist innerhalb von 20 Sekunden eine Visualisierung der Gefäße typischerweise ab der A. carotis communis bis einschließlich des Ciruculus arteriosus Willisii möglich [105]. Im Rahmen der postinterventionellen Nachbearbeitung der Bilder können Ursachen für Ischämien wie Stenosen, ulzerierende Plaques, Aneurysmen und Kollateralen distal des Verschlusses visualisiert werden [105]. Des Weiteren dient die CTA als Grundlage für die intraarterielle Thrombolyse [77, 90].

1.2.3 CT-Perfusion

Mit der Einführung der Mehrzeilen-Spiral-CT in die klinische Praxis und der damit verbundenen aufwendigen Datenerfassung und -verarbeitung ermöglicht die CT-Perfusion als zusätzliche Diagnostik des Schlaganfalls eine Differenzierung zwischen reversiblen (Penumbra) und irreversiblen Gewebereichen (Infarkt) [77, 105]. Dadurch kann insbesondere bei unbekanntem Symptombeginn eine Einschätzung von Risiko und Nutzen einer intravenösen Thrombolyse erfolgen [97]. Da diese Form der Bildgebung nicht routinemäßig erfolgte (insbesondere nicht bei Patienten, die unserem Zentrum von extern zuverlegt wurden), wurde dieses Verfahren in dieser Studie nicht untersucht.

1.2.4 MRT und MR-Angiografie

Als alternative oder additive Verfahren stehen prinzipiell auch die Magnetresonanztomographie und die -angiografie zur Verfügung. Diese wurden jedoch an unserem Zentrum nicht angewendet.

1.2.5 Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score

Der Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score (ASPECTS) wurde im Jahre 2000 an der University of Calgary in Alberta, Kanada, entwickelt, um die Ausprägung ischämischer Frühzeichen im nativ-CT zu quantifizieren [6, 76]. Barber et al. entwickelten ein Auswertesystem, in welchem das Territorium der A. cerebri media einer Hemisphäre in insgesamt 10 Areale eingeteilt wird, die jeweils mit einem Punkt bewertet werden. Für jedes Areal, in dem frühe ischämische Veränderungen sichtbar werden, wird ein Punkt subtrahiert. Ein normaler CT-Scan hat 10 Punkte und bedeutet, dass keine Frühzeichen vorhanden sind. Ein Score von 0 bedeutet eine diffuse Ischämie über dem gesamten Territorium der A. cerebri media einer Hemisphäre [6].

Die Einteilung der Areale ist in Tabelle 2 und Abbildung 2 zu sehen:

Tabelle 2: Einteilung des MCA-Territoriums zur Erhebung des ASPECTS anhand von Barber et al. [6].

Abkürzung	Territorium
NC	Nucleus caudatus
L	Nucleus lentiformis
IC	Capsula interna
I	Inselrinde
M1	Anteriorer Kortex des MCA-Territoriums
M2	MCA-Kortex lateral der Inselrinde
M3	Posteriorer Kortex des MCA-Territoriums
M4	Anteriorer Kortex des MCA-Territoriums, direkt superior zu M1
M5	Lateraler Kortex des MCA-Territoriums, direkt superior zu M2
M6	Posteriorer Kortex des MCA-Territorium, direkt superior zu M3

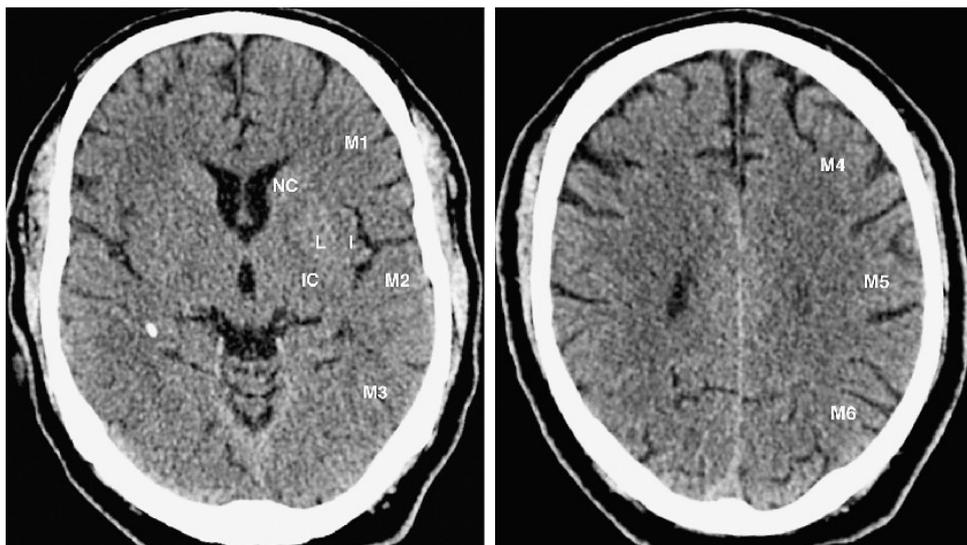


Abbildung 2: Einteilung des MCA-Gebietes zur Definition des ASPECTS. Links: Axiales natives kraniales CT-Schnittbild auf Höhe des Thalamus und der Stammganglien. Rechts: Axiales natives kraniales CT-Schnittbild unmittelbar oberhalb des Nucleus caudatus [80].

Es wird angenommen, dass die jeweilige Punktehöhe des ASPECTS als Prädiktor für das klinisch funktionelle Outcome nach intravenöser Thrombolyse gilt [6, 26]. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ASPECTS >7 nach Lysetherapie

dreimal häufiger ein funktionell gutes Outcome hatten als Patienten einer Kontrollgruppe ohne Lysetherapie, wohingegen Patienten mit einem ASPECTS ≤ 7 weniger von einer Lysetherapie profitierten [49]. Zudem steigt das Risiko für symptomatische Hämorrhagien erheblich mit einem Punktwert von 7 oder weniger und das Therapieergebnis nach drei Monaten ist deutlich schlechter. Allerdings wird mit dem ASPECTS kein Grenzwert definiert, unterhalb dessen eine Lysetherapie als nicht mehr sinnvoll erachtet wird und therapeutische Entscheidungen sollten nicht allein auf Basis des ASPECTS gefällt werden [6, 26, 114].

1.3 Therapie des Schlaganfalls

Nach bildmorphologischem Ausschluss einer Hämorrhagie ist das Ziel aller therapeutischen Maßnahmen des akuten ischämischen Schlaganfalls die Wiederherstellung des Blutflusses (Reperfusion), um damit eine Infarzierung der Penumbra (also des potenziell zu rettenden ischämischen Gewebes) zu verhindern.

1.3.1 Intravenöse Lysetherapie

Entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie wird innerhalb eines 4^{1/2} - Stunden-Fensters ohne Altersgrenzen die intravenöse Behandlung mit rt-PA (Alteplase; engl. recombinant tissue plasminogen activator) als Fibrinolytikum zur Behandlung von ischämischen Hirninfarkten empfohlen. Hierbei ist eine Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht (maximal 90 mg) vorgesehen, wobei 10% der Gesamtdosis als Bolus und der Rest anschließend als 60-minütige Infusion verabreicht wird. Da der Therapievorteil von der verstrichenen Zeit abhängt, sollte unverzüglich mit der Lyse begonnen werden [41, 81]. Mehrere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien belegen eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes nach

ischämischem Schlaganfall bei Behandlung mit rt-PA [34, 41, 42, 63, 74].

1.3.2 Mechanische Rekanalisation

Eine mechanische Thrombektomie mittels verschiedener kathetergestützter Therapieverfahren stellt eine rekanalisierende Therapie zur Behandlung von akuten großen arteriellen Gefäßverschlüssen bis zu sechs Stunden nach Auftreten der Symptome dar [81].

Hierzu wird unter sterilen Kautelen vorzugsweise in die rechte Arteria femoralis communis eine Schleuse eingebracht [80]. Eine Darstellung der Gefäße erfolgt mittels digitaler Subtraktionsangiografie (DSA): Mit Hilfe einer digitalen Röntgenröhre wird zunächst eine native Aufnahme des Kopfes aufgenommen. Danach wird das Kontrastmittel gespritzt und eine Serie von Röntgenbildern produziert. Durch die DSA wird das native Röntgenbild von den nachfolgenden Bildern mit Kontrastmittel subtrahiert. Es resultiert eine reine Darstellung der Gefäße durch Heraussubtraktion aller anderen anatomischen Strukturen [50].

Im Anschluss wird ein Reperfusionskatheter mit Hilfe eines Mikroführungsdrahts an den Verschluss herangeführt. An den Reperfusionskatheter ist eine Aspirationspumpe angeschlossen, welche einen kontinuierlichen Unterdruck erzeugt. Ein im Reperfusionskatheter befindlicher Separator wird vor- und zurückbewegt unter gleichzeitiger Aspiration des Thrombus [11, 80]. Ein anderes verwendetes System, der Stent-Retriever, setzt nicht wie das zuvor genannte System proximal des Thrombus, sondern direkt im Thrombus an. Hierzu wird ein Mikrokatheter mit Hilfe eines Reperfusionskatheter und eines Führungskatheters möglichst nah an den Verschluss vorgeführt. Mittels Führungskatheter passiert der Mikrokatheter den Thrombus. Der Führungskatheter wird entfernt und durch den Stent-Retriever ersetzt, der über den Thrombus vorgeführt wird. Anschließend wird der Mikrokatheter entfernt und der Stent-Retriever entfaltet.

Gleichzeitig ist am Reperfusionskatheter ein Absaugsystem angeschlossen. Unter Aspiration am Reperfusionskatheter wird der geöffnete Stent in den Reperfusionskatheter zurückgeführt. Ein gleichzeitig entfalteter Ballon am Reperfusionskatheter verhindert beim Rückzug des Thrombus beladenen Stent-Retrievers eine Verbreitung von Thrombusfragmenten im Körper (siehe Abbildung 3) [19, 80].



Abbildung 3: Links: Darstellung eines Thrombus nach mechanischer Rekanalisation mit Längeneinheit in cm. Rechts: Darstellung eines mit Thrombus beladenen Stent-Retrievers nach mechanischer Thrombektomie bei einer Patientin mit Media-Verschluss am UKSH, Campus Lübeck.

Leitliniengemäß sollte die mechanische Thrombektomie ebenso wie die intravenöse Lysetherapie so schnell wie möglich nach Indikationsstellung erfolgen [81]. Hierbei sollte die Zeit zwischen Eintreffen in der Klinik und Leistenpunktion (engl. door-to-groin time) maximal 90 Minuten und die Zeit zwischen Leistenpunktion und Thrombektomiebeginn maximal 30 Minuten betragen [81]. Liegen keine Kontraindikationen vor, sollte additiv im $4\frac{1}{2}$ -Stunden-Zeitintervall auch eine systemische Behandlung mit rt-PA erfolgen. 2015 konnten gleich fünf randomisiert-kontrollierte Studien einen Vorteil der mechanischen Rekanalisation zusätzlich zu einer intravenösen Lysetherapie mit rt-PA belegen [9, 16, 39, 55, 88].

1.3.2.1 Rekanalisation nach der TICI-Klassifikation

Um den Gefäßstatus vor und nach der mechanischen Thrombektomie zu evaluieren, hat sich die TICI-Klassifikation (engl. Thrombolysis in Cerebral Infarction) etabliert [48]. Mit Hilfe dieser Klassifikation lässt sich zum einen die lokale Perfusion am Verschlussort und zum anderen der Fluss distal des Verschlusses beschreiben. Tabelle 3 zeigt die verschiedenen TICI-Grade.

Tabelle 3: TICI-Klassifikation [48].

TICI-Grad	Beschreibung
0	Keine Perfusion, kein anterograder Fluss distal des Verschlusses
1	Penetration mit minimaler Perfusion, das Kontrastmittel passiert den Verschlussort, füllt aber nicht das gesamte zerebrale Gefäßbett distal des Verschluss für die Dauer der angiografischen Serie aus
2	Partielle Perfusion, das Kontrastmittel passiert den Verschlussort und füllt das arterielle Gefäßbett distal des Verschlusses aus; Allerdings ist der Kontrastmittelzufluss in das Gefäß distal des Verschlusses und/oder der Kontrastmittelabfluss aus dem distalen Gefäß deutlich langsamer als der Kontrastmittel Zu- oder -Abfluss aus vergleichbaren Gebieten, die nicht durch das verschlossene Gefäß perfundiert werden, z.B. die kontralaterale Hirnarterie oder das Gefäßbett proximal des Gefäßverschlusses
2a	nur teilweise Füllung ($< 2/3$) des gesamten Gefäßterritoriums ist sichtbar
2b	komplette Füllung des gesamten erwarteten Gefäßterritoriums ist sichtbar, aber die Füllung ist langsamer als normal
3	komplette Perfusion, anterograder Fluss im Gefäßbett distal des Verschlusses erfolgt so rasch wie am Verschlussort, und der Kontrastmittelabfluss aus dem betroffenen Gefäßterritorium ist so schnell wie aus einem unbeteiligten Gefäßterritorium desselben Gefäßes oder der kontralateralen Hirnarterie

Entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie sollte nach mechanischer Thrombektomie eine Reperfusion von TICI 2b/3 erreicht werden [81].

1.4 Nahinfrarotspektroskopie und ihre bisherige Anwendung

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist ein photometrisches Verfahren und beruht - ebenso wie die Pulsoxymetrie - auf der unterschiedlichen Lichtabsorption von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin. Das Spektrum des sichtbaren Lichts umfasst die Wellenlängen im Bereich zwischen 400 und 750 nm. Licht im Wellenlängenbereich über 750 nm wird als infrarot bezeichnet, wobei der Bereich von 780 bis 1300 nm als Nah-Infrarot definiert ist, da er in der Nähe des sichtbaren Lichts liegt [37, 52]. NIRS zur Messung der zerebralen Oxygenierung nutzt die Tatsache, dass biologisches Gewebe im Nah-Infrarotbereich relativ transparent ist. Wechselwirkungen von nahinfrarotem Licht mit Licht-absorbierenden Chromophoren wie Hämoglobin und Cytochrom-c-Oxidase im menschlichen Kortex lassen Rückschlüsse auf die Konzentration der jeweiligen Chromophore zu. Das Absorptionsspektrum von Desoxyhämoglobin reicht von 650 bis 1000 nm, das für Oxyhämoglobin zeigt einen Peak zwischen 700 und 1150 nm (siehe Abbildung 4) [71]. Die Cytochrom-c-Oxidase, welche als Enzymkomplex der Atmungskette den Elektronentransport von der reduzierten Form des Cytochrom C auf molekularen Sauerstoff als Endakzeptor katalysiert, zeigt ein breites Absorptionsmaximum bei 820 bis 840 nm im oxydierten Zustand, das im reduzierten Zustand verschwindet [8, 52, 71]. Konventionelle Geräte für die Nahinfrarotspektroskopie nutzen Wellenlängen zwischen 700 und 850 nm, da hier die Absorptionsspektren von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin maximal voneinander separiert sind und nur eine minimale Überlappung zum Absorptionsspektrum von Wasser besteht. Ebenfalls kann in Abbildung 4 gesehen werden, dass Melanin im menschlichen Haar das Signal signifikant dämpfen kann, wenn Messungen im Bereich des behaarten Schädels erfolgen oder Haare versehentlich im Messbereich liegen [71].

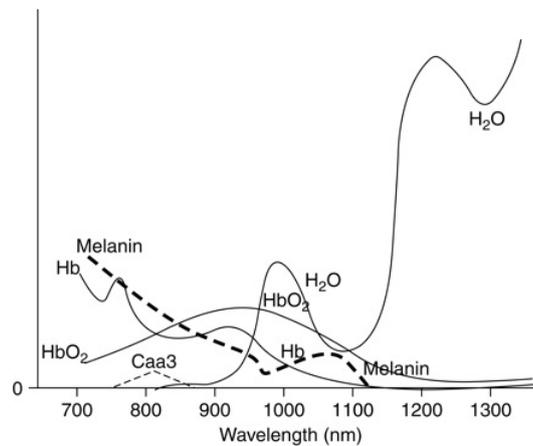


Abbildung 4: Absorptionsspektrum für oxygeniertes, desoxygeniertes Hämoglobin, Cytochrom Oxidase aa3, Melanin und Wasser im Wellenlängenbereich von 700 bis 1300 nm [71].

Da das zerebrale Blutvolumen sich zu ungefähr 70% bis 75% aus venösem und 25% bis 30% aus arteriellem (inklusive kapillärem Blut) zusammensetzt, kann die mittels NIRS gemessene Sauerstoffsättigung als eine venös gewichtete Sättigung von überwiegend nicht-arteriellem Blut verstanden werden [51, 66]. Für den Messalgorithmus in konventionellen Devices wird daher ein Verhältnis von 70-75% venösem und 25-30% kapillärem und arteriellem Blut zu Grunde gelegt [32, 91].

Physikalische Messungen der Gewebeoxygenierung beruhen auf dem Lambert-Beer'schen Gesetz. Dieses Gesetz als Grundlage der modernen Photometrie beschreibt die Intensitätsabnahme einer Strahlung beim Durchgang durch ein Medium mit einer absorbierenden Substanz in Abhängigkeit von der Konzentration der absorbierenden Substanz und der Schichtdicke [10, 75]. Dieses Gesetz ist wie folgt definiert:

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (1)$$

mit:

A = Lichtabschwächung

ϵ = Absorptionskoeffizient

c = Konzentration des Chromophors

d = Schichtdicke bzw. Abstand zwischen Quelle und Detektor

Nahinfrarotes Licht, welches mittels einer auf der Haut aufgeklebten Lichtquelle in den Kopf appliziert wird, muss verschiedenes Gewebe wie Skalp, Schädel und oberflächliches Hirngewebe durchdringen und interagiert mit diesen Strukturen hauptsächlich durch Streuung oder Absorption (Abbildung 5). Gestreutes Licht, welches in abgeschwächter Form den Kopf wieder verlässt, kann in einiger Entfernung wieder detektiert werden [73, 119]. Die Trajektorie, die ein Photon vom Emitter zum Detektor im Gewebe zurücklegt, wird als „Bananen-förmige“ oder elliptische Kurve beschrieben [43, 109]. Je größer der Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor, desto tiefer liegende Gehirnbereiche können detektiert werden [36, 71].

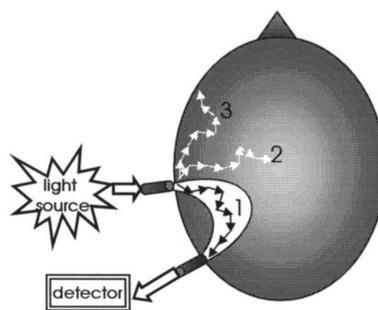


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines einfallenden Photons in den Kopf. Drei möglich Wege kann das Photon zurücklegen: Entweder erreicht das Photon den Detektor, das Photon wird nach zahlreichen Streuungen absorbiert oder das Photon verlässt den Kopf ohne detektiert zu werden [73].

Durch die Verwendung von zwei Detektoren mit unterschiedlichem Abstand von der Lichtquelle können mit Hilfe eines Subtraktionsverfahrens Unterschiede der beiden Signale und somit die Oxygenierung des Blutes bis ca. 25 mm unterhalb der Schädelkalotte detektieren werden [66, 91].

In dieser Arbeit wurde das Zerebraloxyrometer INVOS[®]- 5100C (Covidien - Medtronic, Dublin, Irland) mit Klebeoptoden vom Typ SomaSensor[®] Modell SAFB-SM (Covidien - Medtronic, Dublin, Irland) verwendet. Lichtemitter und zwei Detektoren sind in einer selbstklebenden Gummiplatte eingelassen (Abbildung 6). Als Lichtemitter dient eine LED (engl. light-emitting diode), die Licht zweier konstanter Wellenlängen von 730 und 810 nm erzeugt [91]. Nach Reinigung der Haut werden Lichtemitter und Detektor 3 cm links und rechts oberhalb der Augenbrauen mit der Längsachse parallel zur intraaurikulären Achse auf die unbehaarte Haut der Stirn platziert [32].

In der Literatur sind verschiedene Abkürzungen für die zerebrale regionale Sauerstoffsättigung zu finden. In dieser Arbeit wird die Bezeichnung rSO₂ verwendet.

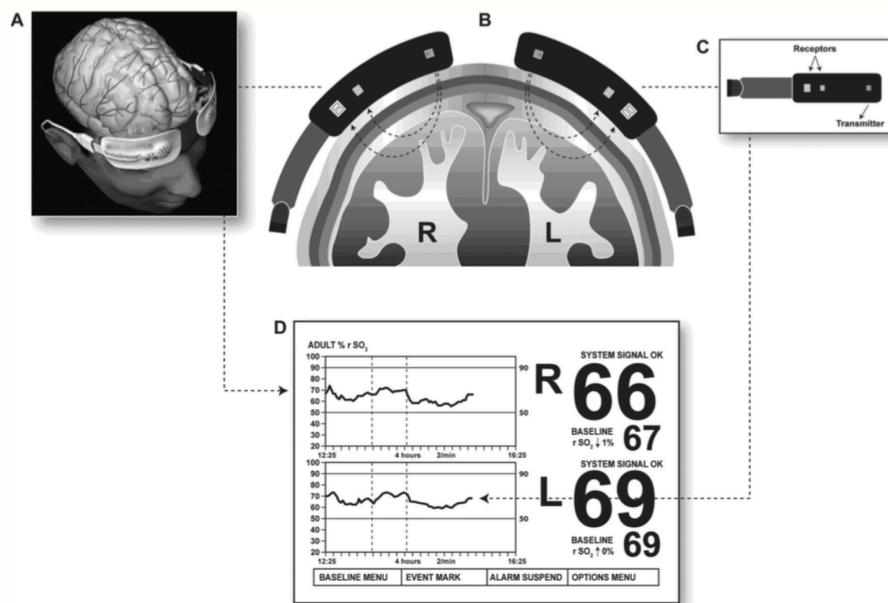


Abbildung 6: Darstellung der Sensorplatzierung auf der Stirn A und Applizierung von Nahinfrarotem Licht durch das Gewebe B. C: Lichtemitter und zwei Detektoren in einer selbstklebenden Gummipatte. D: Grafische Darstellung der zerebralen Oxygenierung der rechten (R) und linken (L) Gehirnhälfte [27]

Erste Messungen von Gewebeeigenschaften mittels Nahinfrarotspektroskopie erfolgten in den 70er Jahren an anästhesierten Katzen. Jöbsis konnte zeigen, dass zerebrale Zirkulation und Sättigungen nicht-invasiv durch den intakten Schädel hindurch mittels Nahinfrarotlicht gemessen werden können [52]. Weitere Untersuchungen erfolgten insbesondere an Frühgeborenen mit dem Ziel, hypoxische Gehirnschäden zu vermeiden und gleichzeitig eine ausreichende Oxygenierung zu gewährleisten. Aufgrund des geringen Schäeldurchmessers durchdringt in dieser Patientengruppe das Nahinfrarotlicht den Schädel besonders gut und kann auf der kontralateralen Seite detektiert werden [13, 25, 33, 120]. In den neunziger Jahren fand die Nahinfrarotspektroskopie zunehmend Einzug in den Operationssaal während der Karotisendarteriektomie und bei herzchirurgischen Eingriffen [17, 23, 72, 86, 116, 117]. Die klinische Wertigkeit der NIRS-Technologie wird allerdings kontrovers diskutiert. Zwar konnten mehrere Studien zeigen, dass die kontinuierliche intraoperative Überwachung der zerebralen Oxygenierung mittels NIRS

und eine daran angepasste hämodynamische Therapieoptimierung das neurologische Outcome und die Inzidenz allgemeiner Komplikationen signifikant reduzieren kann [27, 38, 70, 92]. Allerdings konnten in verschiedenen aktuellen Studien diese Ergebnisse nicht immer reproduziert werden [21, 28, 84]. Aktuelle Meta-Analysen und systemische Übersichtsarbeiten sind daher in ihrer Bewertung der Technologie nicht immer kongruent [20, 96, 123]. Unabhängig von der Bewertung in der Literatur, zählt die NIRS Messung insbesondere während herz- und großer thorakaler gefäßchirurgischer Eingriffe in vielen Kliniken mittlerweile zum etablierten Standardmonitoring [31, 85].

1.5 National Institutes of Health Stroke Scale

Die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist ein weit verbreitetes Scoring-system zur systematischen Beurteilung des neurologischen Status. Sie dient zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung eines akuten Schlaganfalls und kann von Ärzten sowie Pflegepersonal durchgeführt werden [14]. Insgesamt werden 15 Items überprüft. Es kann maximal eine Summe von 42 Punkten erreicht werden, was einer maximalen neurologischen Beeinträchtigung entspricht (siehe im Anhang Tabelle 9).

1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Der akute Schlaganfall durch Verschluss einer oder mehrerer hirnversorgender Arterien ist ein akuter medizinischer Notfall. Es ist bekannt, dass der Nutzen einer Thrombektomie von Zeitpunkt und Ausmaß der Rekanalisation abhängt [57, 65]. Allerdings ist eine präzise Vorhersage zum Ausmaß des Hirninfarkts und damit einhergehend der Klinik bisher nur eingeschränkt möglich. Messungen während der Karotisendarteriek-tomie zeigen, dass eine verminderte zerebrale Oxygenierung mit einem schlechteren Outcome verbunden ist. Daher wird davon ausgegangen, dass ein relativer Abfall von

20% vom Baselinewert während Okklusion der Arteria Carotis mit zerebralen Ischämien verbunden ist [87]. Aufgrund dessen zählt die Nahrinfrarotspektroskopie zur getrennten Messung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung während der Karotisendarterektomie mittlerweile zur intraoperativen Standardüberwachung. Eine Übertragbarkeit dieses Verfahrens auf den akuten Schlaganfall liegt nahe, da auch dort okklusionsbedingte Ischämien auftauchen. Allerdings gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die die zerebrale Oxymetriemessungen während der endovaskulären Therapie des Schlaganfalls untersucht haben [44, 82, 83]. Deutlich mehr Arbeiten führten NIRS-Untersuchungen im Verlauf auf der Stroke Unit durch [2, 3, 22, 45, 103].

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation, ob die seitengetrennte Messung der regionalen zerebralen Oxygenierung mittels NIRS zur periinterventionellen Überwachung der endovaskulären Therapie geeignet und als point-of-care Testung als Prädiktor für das Infarktausmaß sowie das postoperative Outcome einsetzbar ist.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive single-center Studie, die Teil eines Gemeinschaftsprojekts an der Universität zu Lübeck ist. Ziel dieses Projektes ist die Etablierung eines multivariaten Prädiktionsmodells der Hirninfarzierung und des klinischen Outcomes bei Patienten mit akutem Schlaganfall in Abhängigkeit von Gefäß rekanalisierenden Therapiefaden (englischer Titel: **T**herapeutic **R**ecanalization **A**fter **V**ascular **E**vents in acute **S**troke: Multivariate Prediction of Lesion Evolution and Clinical outcome = TRAVE-Stroke).

Die Aufgabenteilung der im Rahmen dieses Projektes beteiligten Kliniken sieht wie folgt aus:

Institut für Neurologie: Faziale Wärmebildmessung vor und während der endovaskulären Rekanalisation als Vorhersageparameter für das Infarktausmaß und das klinische Outcome.

Institut für medizinische Informatik: Optimierung von Algorithmen zur Verbesserung der multivariaten CT Bildgebung und CT Perfusion zur genaueren Vorhersage von Infarkt-Läsionen.

Klinik für Neuroradiologie: Interne und externe Validierung eines multivariaten CT-Perfusions-Infarkt-Vorhersagemodells, sowie die Entwicklung eines Modells zur Vorhersage des klinischen Outcomes anhand von spezifischen Infarktmustern.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin: NIRS Messung vor und während der endovaskulären Rekanalisation als Prädiktor für das Infarktausmaß und das klinische Outcome.

Die vorliegende Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 23.04.2015 und 09.06.2015 (Aktenzeichen 15-113) genehmigt (siehe im Anhang unter

7.2). Die Größe der Stichprobe beruht auf der verfügbaren Anzahl von einschließbaren Patienten im durch das Gemeinschaftsprojekt vorgegebenen Zeitraum der Datenerhebung. Eine Poweranalyse wurde nicht durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die im Zeitraum April 2016 bis Oktober 2017 mit einem akuten Schlaganfall in die Notaufnahme des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, eingewiesen wurden und bei denen die Indikation zur endovaskulären Thrombektomie gestellt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten, die innerklinisch einen Schlaganfall erlitten haben, in die Studie eingeschlossen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einem Verschluss der A. cerebri posterior wurden ausgeschlossen. Standen im Anschluss an die Intervention keine NIRS Werte zur Verfügung (NIRS nicht durchgeführt oder keine Dokumentation) wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten, die im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes keine Einwilligung zur Verarbeitung der patientenbezogenen Daten geben konnten und die im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes keinen Vorsorgebevollmächtigten beziehungsweise keinen gesetzlichen Vertreter hatten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Weiteres Ausschlusskriterium war ein Alter < 18 Jahren.

2.2.3 Effektives Patientenkollektiv

Bei insgesamt 36 Patienten mit einem Verschluss von M1, M2 und/oder ACI konnten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes die erforderlichen Daten wie Alter, Geschlecht, radiologische Bilddaten (CT nativ, CTA), neurologisch erfasste Daten und Vitalparameter, die im Rahmen der Narkose angefallen sind, gesammelt werden, sowie die notwendigen Einwilligungen eingeholt werden.

2.3 Durchführung der Studie

Bei Schlaganfallpatienten handelt es sich stets um zeitkritische Notfallpatienten. Daher wurde bei allen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, ein nicht von der im Hause üblichen Standardtherapie von Schlaganfallpatienten abweichendes Vorgehen gewählt (siehe im Anhang unter 7.4). Nach Indikationsstellung wurden die Patienten auf einen Angiotisch gelagert. Es erfolgte die zügige Einleitung einer Allgemeinanästhesie. Nach Freigabe wurde die Intervention mit der Leistenpunktion begonnen. Auf die praktischen Details der neuroradiologischen Intervention wird hier bewusst nicht eingegangen. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mittels Propofol und Sufentanil oder Propofol und Remifentanil. Zur Blutdruckregulation wurden Cafedrinhydrochlorid/Theodrenalinhydrochlorid (Akrinor[®]), Noradrenalin und Urapidil verwendet. Bei Bradykardien wurde Atropin verabreicht. Nach Ende der Intervention wurde die Extubation angestrebt. Extubierte Patienten wurden auf der Stroke Unit weiterbehandelt. Nicht extubierbare Patienten wurden auf die Intensivstation verlegt.

Bei allen Patienten, die im Rahmen einer endovaskulären Rekanalisation bei akutem Schlaganfall eine Vollnarkose erhielten, wurden die Vitalparameter (anästhesiologische Daten), die neurologischen Untersuchungsbefunde und radiologische Bilddaten (nativ

CT vor und nach Intervention, sowie eine CT-Angiografie) erfasst. Die Vitalparameter umfassten die Herzfrequenz, den systolischen Blutdruck, den diastolischen Blutdruck, den mittleren Blutdruck (Drücke jeweils möglichst mittels arterieller Messung in der A.radialis erhoben), die periphere Sauerstoffsättigung, den peripheren Puls und die zerebrale Oxygenierung (rSO₂) der rechten und linken Gehirnhälfte mittels Nahinfrarotspektroskopie.

2.3.1 Datenerhebung

Die intraoperative Datenerhebung erfolgte kontinuierlich. Folgende Zeitpunkte wurden definiert (T(0): Zeitpunkt der Intubation; T(1): Leistenpunktion; T(2): TICI Bekanntgabe durch den Neuroradiologen; T(3): 3 Minuten nach TICI (Zeitpunkt „stabil“); T(4): Extubation). Die grafische Darstellung der verschiedenen Messzeitpunkte ist in Abbildung 7 zu finden. Um Ausreißer und Messfehler zu vermeiden, wurde zu jedem Zeitpunkt der Mittelwert über fünf Minuten bestimmt. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie wurde eine Revaskularisation mit dem Ergebnis TICI $\geq 2b$ als erfolgreich definiert [44, 81, 83].

Die Erhebung der anästhesiologischen Daten sollte möglichst vor Intubation begonnen haben und erfolgte im Ein-Minuten-Intervall mit dem Standardpatientenmonitor Infinity Delta (Dräger[®], Lübeck, Deutschland). Die Daten wurden von diesem Monitor für 24 Stunden gespeichert und innerhalb dieses Intervalls ausgelesen. Neurologische Untersuchungsbefunde bei Aufnahme und Entlassung wurden aus den Arztbriefen, die im Krankenhausinformationssystem ORBIS (Agfa Healthcare, Bonn) erfasst wurden, entnommen. Die CT-morphologischen Daten wurden aus den archivierten Bilddaten im hausinternen PACS (engl. Picture Archiving and Communication System, Agfa Healthcare, Bonn) erhoben. Personenbezogene Daten wurden anonymisiert gespeichert.

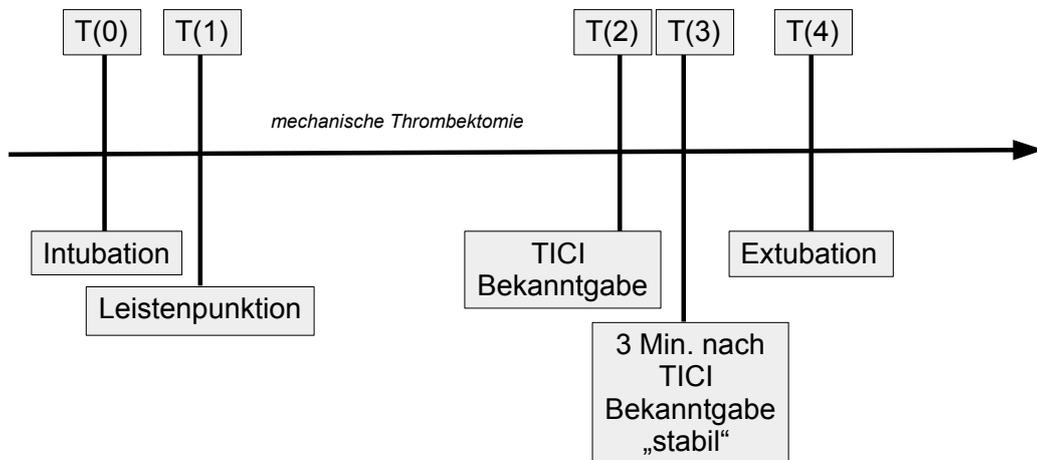


Abbildung 7: Grafische Darstellung der verschiedenen Messzeitpunkte.

2.4 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert inklusive Standardabweichung bzw. Median inklusive Interquartilbereich und kategoriale Variablen als prozentuale Verteilung angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung untersucht.

Die deskriptive Analyse von rSO_2 (regionale zerebrale Oxygenierung), MAD (mittlerer arterieller Blutdruck, engl. mean arterial pressure) und pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung (SpO_2) erfolgte zum Zeitpunkt der Intubation, während der endovaskulären Intervention und zum Zeitpunkt der Extubation.

Zur Evaluation der zerebralen Oxygenierung während Intervention wurden die rSO_2 drei Minuten nach TICI Bekanntgabe (T(3)) als relative Änderung zum Baseline-Wert Leistenpunktion (T(1)), gemäß folgender Formel, berechnet:

$$rel.\ddot{A}nderung = \frac{\overline{rSO_{2(T(3))}} - \overline{rSO_{2(T(1))}}}{\overline{rSO_{2(T(1))}}} * 100\% \quad (2)$$

Zusätzlich wurde die Area under the curve (AUC) während der endovaskulären Therapie bestimmt, ausgehend vom Zeitpunkt T(1) (Leistenpunktion) bis zum Zeitpunkt T(2) (TICI Bekanntgabe). Des Weiteren erfolgte eine Evaluation der Differenz zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite zum Zeitpunkt T(1) und drei Minuten nach TICI Bekanntgabe (Zeitpunkt T(3)).

Zur statistischen Analyse bei stetig unverbundenen nicht normalverteilten Messgrößen wurde der U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt und so überprüft, ob sich die NIRS-Werte der relativen Änderung und der AUC der ipsilateralen und der kontralateralen Seite bei erfolgreicher ($TICI \geq 2b$) und nicht erfolgreicher ($TICI < 2b$) Intervention unterscheiden. Die Verteilungsform wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test berechnet. Zur Analyse für verbundene normalverteilte Variablen wurde der T-Test für abhängige Variablen verwendet und so überprüft, ob sich die Differenz (IHD = engl. interhemispheric difference) zwischen ipsilateraler und kontralateraler Hemisphäre vor Intervention zum Zeitpunkt T(1) und zum Zeitpunkt T(3) bei erfolgreicher ($TICI \geq 2b$) und nicht erfolgreicher ($TICI < 2b$) Intervention unterscheiden.

Eine einfache lineare Regression diente der Evaluation von Prädiktoren für das Kriterium NIHSS bei Entlassung. Hierfür wurden die unabhängigen Variablen relative Änderung_{ipsilateral}, AUC_{ipsilateral}, die IHD_{T(1)} und die IHD_{T(3)} mittels Einschlußmethode einzeln in die Analyse integriert. Da die lineare Regression nicht robust gegenüber Ausreißern ist, wurde ein Messwert der AUC, der außerhalb von 3 Standardabweichungen lag, von der Analyse ausgeschlossen.

Zur Analyse der Korrelation zwischen der relativen Änderung_{ipsilateral}, der AUC_{ipsilateral}, der IHD_{T(1)} und der IHD_{T(3)} der ipsilateralen Seite mit dem nativen präinterventionellen ASPECTS wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient bestimmt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

Die Datenaufnahme und Bearbeitung erfolgten mit den Programmen Apache OpenOffice Version 4.1.7 für macOS (Apache Software Foundation, Wakefield, USA) und GraphPad

Prism 8 (Graphpad Software, INC., San Diego, USA). Die statistische Ausarbeitung erfolgte mit dem Programm SPSS 24 für macOS (IBM, New York, USA).

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristik

Von insgesamt 226 Patienten, die im Studienzeitraum eine endovaskuläre Thrombektomie erhalten haben, konnten nach Exklusion entsprechend den Ausschlusskriterien 36 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 8). Innerhalb dieser Kohorte lösten sich bei einem Patienten die Sensoren auf der kontralateralen Seite während der Intervention aufgrund von starkem Nasenbluten. Bei einem weiteren Patienten mussten beide Sensoren während der Intervention entfernt werden, da sie zur neuroradiologischen Sichtbehinderung führten. Einzelne Werte konnten aber dennoch in der Analyse berücksichtigt werden; im weiteren Textverlauf ist dies durch die Angabe der Patientenzahl (n) jeweils zu erkennen.

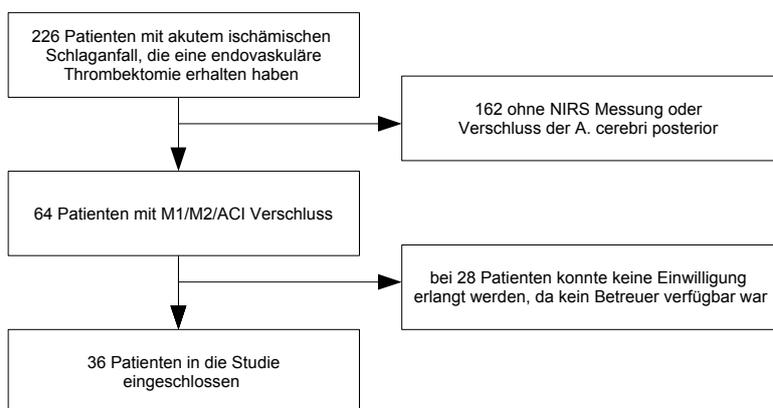


Abbildung 8: Flowchart zur Patientenrekrutierung

Weitere Patientencharakteristika können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Darstellung der Patientencharakteristika. Die Angabe erfolgt als Anzahl (Prozentwert) oder Median [Interquartilbereich]. NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale; ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score; TICI = thrombolysis in cerebral infarction; ESUS = engl. embolic stroke of undetermined source = embolischer Schlaganfall unbekannter Quelle.

	Studienpopulation n=36
Alter (in Jahren)	77 [72-80]
weiblich	22 (61%)
männlich	14 (39%)
Ätiologie	
kardioembolisch	21 (58%)
Makroangiopathie	3 (8%)
ESUS	12 (33%)
Gefäßverschluss	
linke Hemisphäre	22 (61%)
rechte Hemisphäre	14 (39%)
M1	22 (61%)
M2	8 (22%)
A. carotis interna	6 (17%)
NIHSS	
Aufnahme	14 [10-17]
Entlassung	4 [2-8]
Lyse	
ja	21 (58%)
nein	15 (42%)
ASPECTS nativ	
> 7	32 (89%)
≤ 7	4 (11%)
TICI	
≥2b	31 (86%)
<2b	5 (14%)

3.2 Deskriptive Analyse

3.2.1 Vergleich der Messzeitpunkte

Abbildung 9 zeigt exemplarisch eine grafische Darstellung der zerebralen Oxygenierung während endovaskulärer Rekanalisation mit Markierung der zuvor definierten Messzeitpunkte. Abbildung 10 zeigt die dazugehörige CT-A und die digitale Subtraktionsangiografie des M1 Verschlusses der rechten Seite vor Beginn der Intervention.

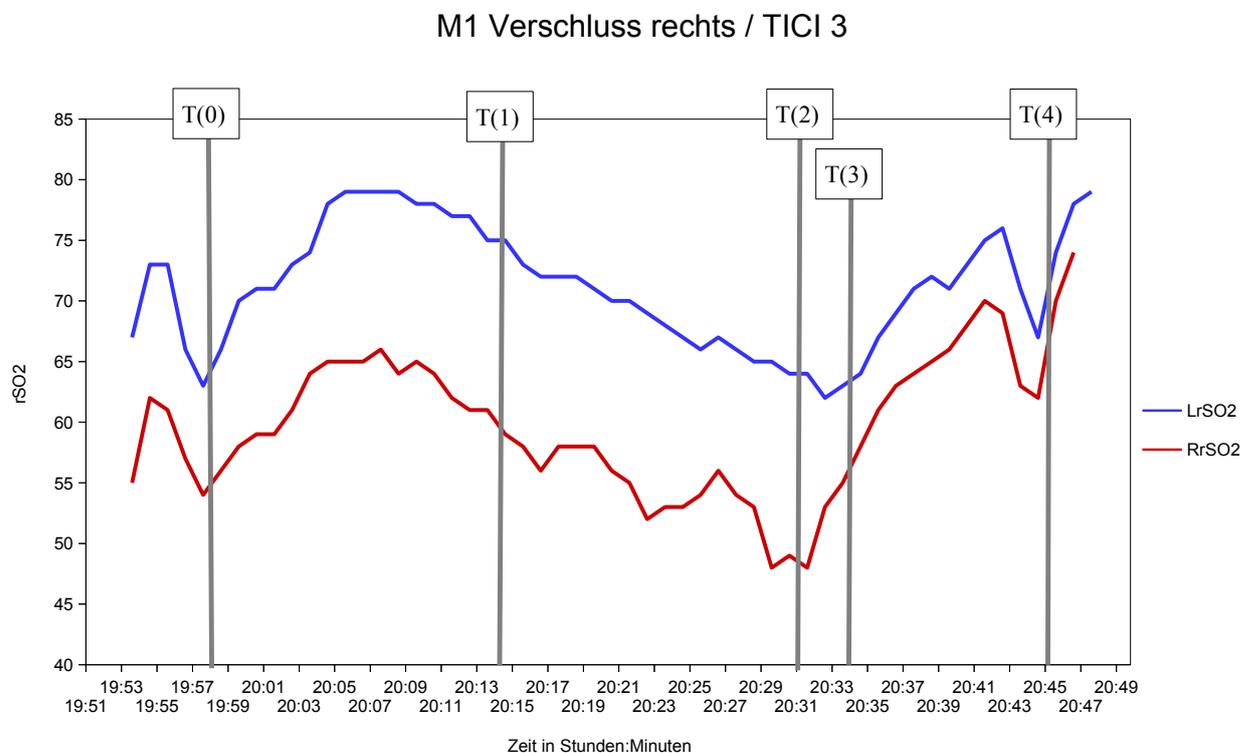


Abbildung 9: Grafische Darstellung der zerebralen Oxygenierung (rSO_2) bei einem Patienten mit M1 Verschluss der rechten Seite mit Markierung des Intubationszeitpunktes (T(0)), dem Zeitpunkt der Leistenpunkten (T(1)), dem TICI Zeitpunkt (T(2)), dem Zeitpunkt 3 Minuten nach TICI Bekanntgabe (T(3)) und dem Zeitpunkt der Extubation (T(4)).

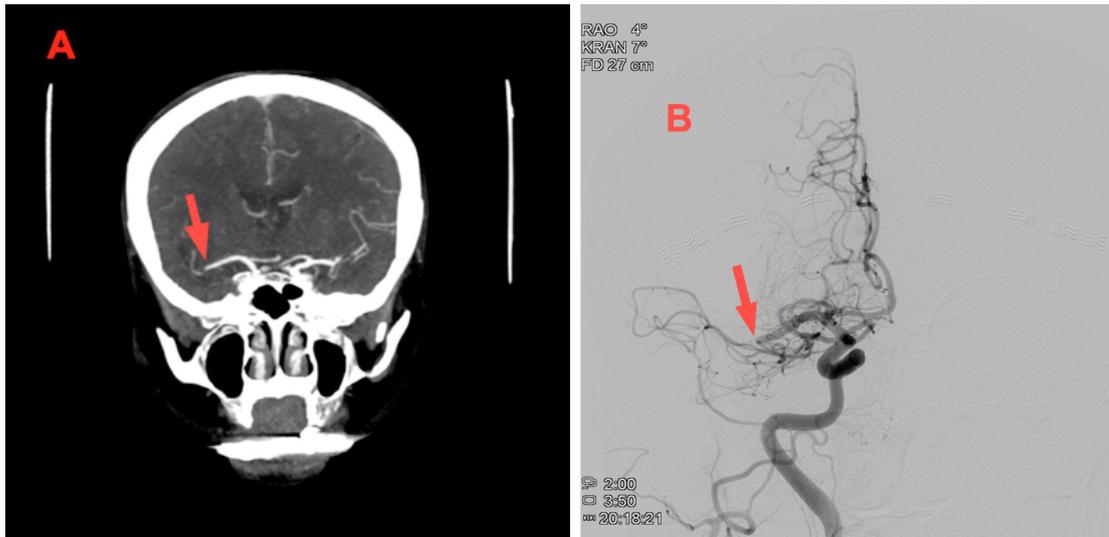


Abbildung 10: A: CTA eines M1 Verschlusses der rechten Seite. Der roten Pfeil markiert den Verschluss. B: DSA desselben Patienten kurz vor Beginn der Intervention. Der rote Pfeil markiert den Verschluss.

3.2.1.1 Intubation

Bei 24 Patienten (67% aller untersuchten Patienten) erfolgte während der Intubation eine NIRS-Messung beider Hemisphären (bei den verbleibenden 12 Patienten wurde die NIRS Messung erst später etabliert). 22 Patienten (92%) zeigten ein konkordantes Verhalten beider Hemisphären während des Intubationsvorgangs. Die infarzierte Seite zeigte einen Abfall von im Median 11% (IQR: [8-14]) im Vergleich zur kontralateralen Seite mit einem Median von 8,5% (IQR: [6-13]) (Abbildung 11). Der MAD (mittlere arterielle Blutdruck) fiel im Median um 38,5 mmHg ab (IQR: [20-55]). Die Herzfrequenz fiel im Median um 17,5 Schläge pro min (IQR: [10-27]). Die periphere Sättigung fiel im Median um 5% (IQR: [2-11]).

Bei 14 Patienten (58%) zeigte die infarzierte Seite initial einen niedrigeren NIRS-Wert an. Der NIHSS bei Aufnahme war bei diesen 14 Patienten im Median bei 14,5 (IQR: [10-20]) (versus 13,5 (IQR: [10-18]) bei den 10 Patienten mit höheren NIRS Werten auf der infarzierten Seite) und der native ASPECTS bei Aufnahme im Median 8,5 (IQR:

[8-10]) (versus 9,5 (IQR: [9-10])).

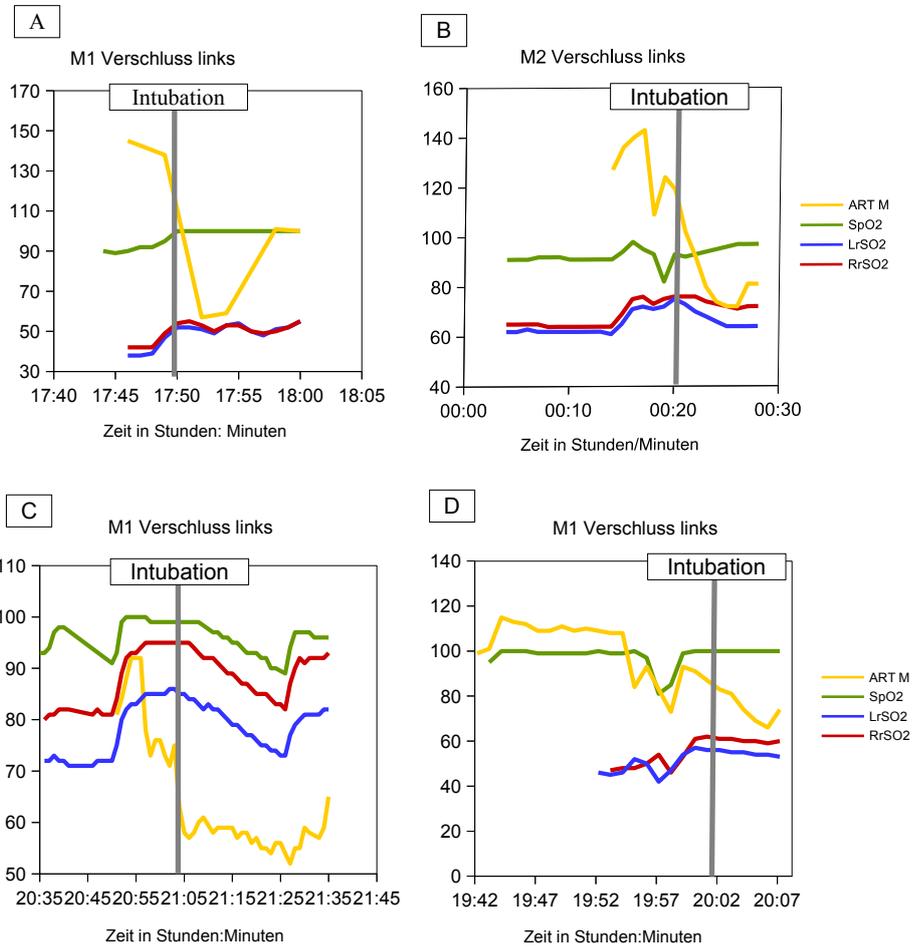


Abbildung 11: Individuelle Beispiele von vier Patienten zum Zeitpunkt der Intubation mit konkordantem rSO_2 -Verlauf während der Intubation. Darstellung von arteriellem Mitteldruck (MAD, gelb), peripherer Sauerstoffsättigung (SpO_2 , grün), regionaler Sauerstoffsättigung der linken ($LrSO_2$, blau) und rechten Gehirnhälfte ($RrSO_2$, rot). Bei allen Abbildungen zeigt die infarzierte Hemisphäre niedrigere oder nahezu gleiche Werte der rSO_2 im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre an. A: M1 Verschluss links: Nahezu gleichbleibender Verlauf von rSO_2 beider Hemisphären und der SpO_2 während Blutdruckabfall nach Intubation. B: M2 Verschluss links: leichter Abfall von rSO_2 beider Hemisphären bei starken Blutdruckabfall nach Intubation und steigender peripherer Sättigung. C: M1 Verschluss links: Konkordanter Abfall von rSO_2 beider Hemisphären, SpO_2 und Blutdruck nach Intubation. D: M1 Verschluss links: nahezu unveränderter Verlauf von rSO_2 und SpO_2 mit Blutdruckabfall nach Intubation.

Zwei Patienten (8%) zeigten ein unterschiedliches Verhalten der rSO_2 der beiden Hemisphären auf Blutdruck- und Sättigungsabfall (Abbildung 12). Bei diesen Patienten zeigte die infarzierte Gehirnhälfte einen ausgeprägteren rSO_2 Abfall als die gesunde Seite.

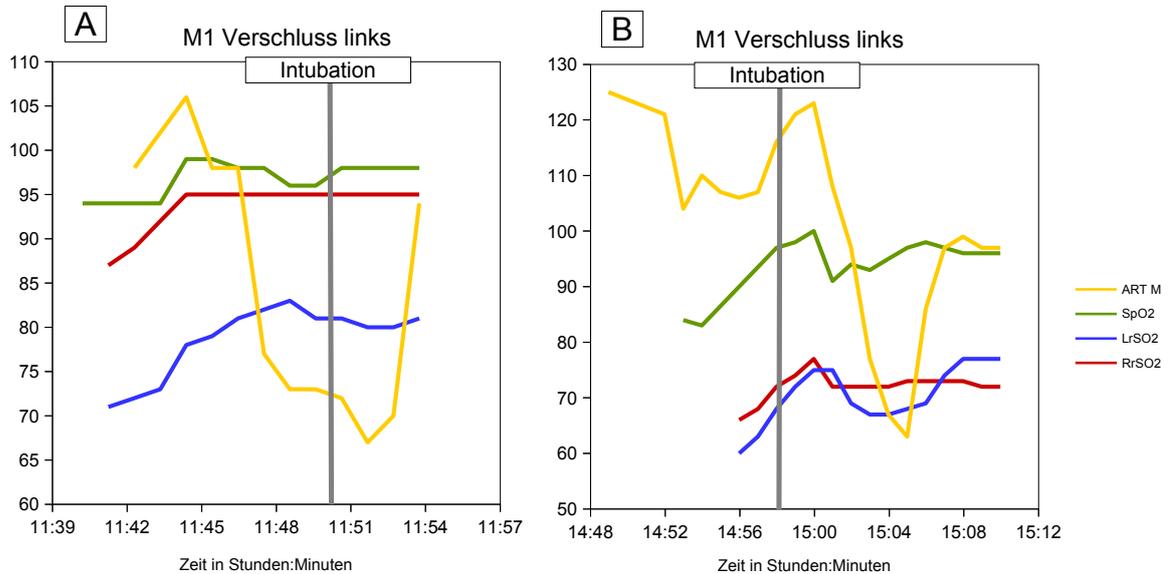


Abbildung 12: Zwei Patienten mit Blutdruck- und Sättigungsabfall während Intubation. A: M1 Verschluss links: rSO_2 -Abfall der infarzierten Hemisphäre mit gleichbleibendem rSO_2 -Verlauf der kontralateralen Seite., B: M1 Verschluss links: rSO_2 -Abfall der infarzierten Seite mit weniger ausgeprägtem Abfall der rSO_2 -Abfall der kontralateralen Seite.

3.2.1.2 Intervention

Insgesamt wurde bei allen 36 Patienten während der Intervention eine rSO_2 Messung der beiden Hemisphären durchgeführt. Es zeigten sich während der Interventionsdauer, definiert als Zeit zwischen Leistenpunktion (T(1)) und Ende der Intervention (Zeitpunkt T(2)), vier charakteristische Verläufe der rSO_2 . Abbildung 13A zeigt ein konkordantes Verhalten von LrSO₂ und RrSO₂ ohne ausgeprägten Abfall oder Anstieg während Intervention. Abbildung 13B zeigt einen konkordanten Abfall von LrSO₂ und RrSO₂, der gleichzeitig mit einem Blutdruckabfall einhergeht. Abbildung 13C zeigt zunächst

einen Abfall der rSO_2 der infarzierten Seite zu Beginn der Intervention, der im Verlauf der Intervention in einen Anstieg übergeht. Abbildung 13D zeigt ausgeprägte Peaks im Verlauf von rSO_2 der Interventionsseite.

Die Herzfrequenz fiel im Median um 12,5 Schläge pro Minute (IQR: [6-25]). Die periphere Sättigung fiel im Median um 1% (IQR: [1-2,3]). Der arterielle Mitteldruck fiel im Median um 37 mmHg (IQR: [18,3-50,3]). Die rSO_2 der betroffenen Seite fiel im Median um 8% (IQR: [5-13]). Die rSO_2 der gesunden Seite fiel im Median um 6% (IQR: [4-9,3]).

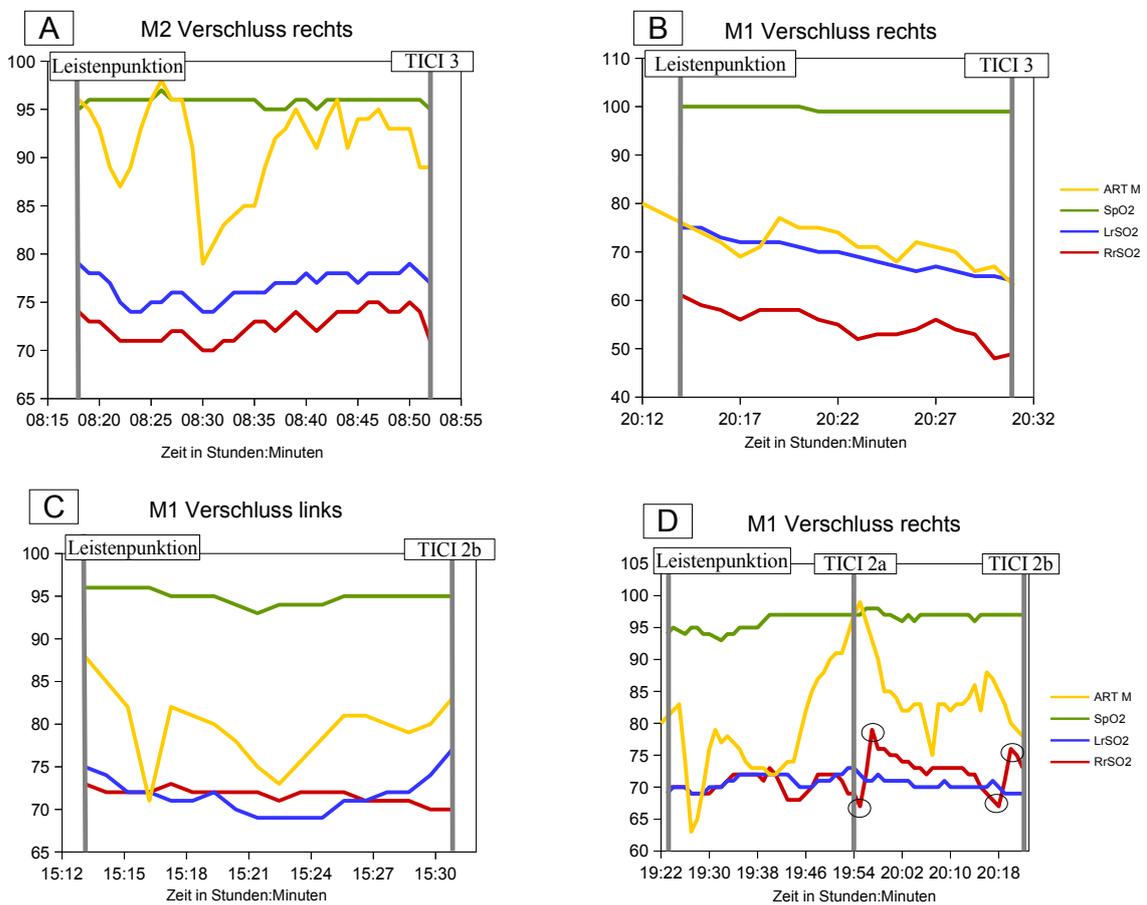


Abbildung 13: A: konkordantes Verhalten von LrSO₂ und RrSO₂. B: konkordanter Abfall von LrSO₂ und RrSO₂ bei gleichzeitigem Blutdruckabfall. C: Abfall der rSO_2 der infarzierten Seite mit Anstieg am Ende der Intervention. D: Peaks im Verlauf von rSO_2 der Interventionsseite.

3.2.1.3 Extubation

Insgesamt wurden 14 Patienten (39% aller untersuchten Patienten) direkt im Anschluss an die Intervention extubiert und eine NIRS-Messung konnte während dieser Phase dokumentiert werden. Für alle Extubationszeitpunkte zeigte sich ein konkordanter Verlauf von $LrSO_2$ und $RrSO_2$.

Bei einem exemplarischen Patienten (Abbildung 14A) zeigt sich ein starken Blutdruckanstieg während der Aufwachphase, der mit einem konkordanten rSO_2 -Anstieg beider Hemisphären einhergeht. Zur Senkung des Blutdrucks wurde fraktioniert Urapidil verabreicht. Im Vergleich dazu zeigte ein anderer Patient (Abbildung 14B) einen Blutdruckanstieg in der Aufwachphase, der ebenfalls mit einem gleichsinnigen rSO_2 -Abfall beider Hemisphären einhergeht.

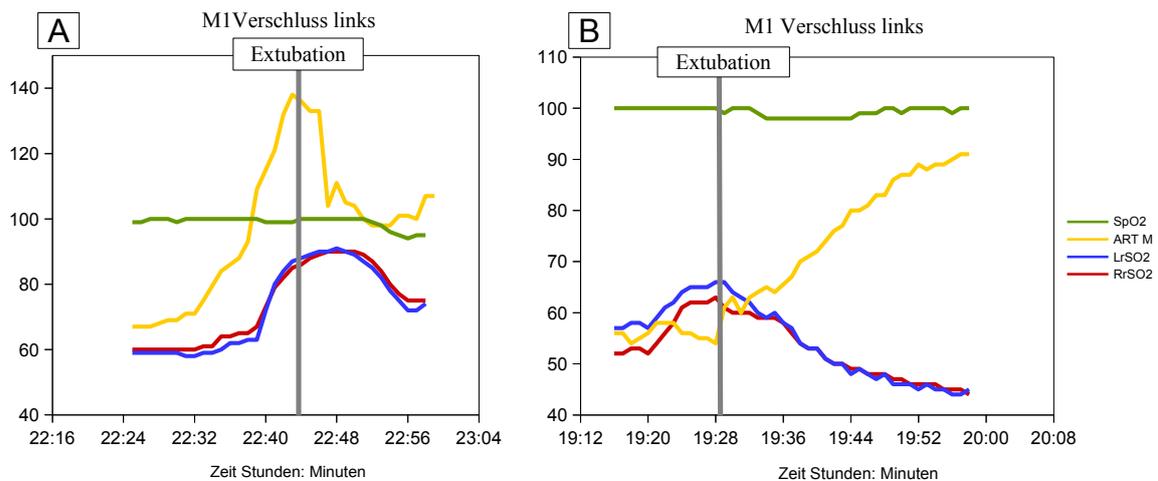


Abbildung 14: A: Konkordanter rSO_2 -Anstieg einhergehend mit einem starken Blutdruckanstieg. B: Konkordanter rSO_2 -Abfall bei gleichzeitig starkem Blutdruckanstieg.

3.3 Statistische Analyse der Intervention

3.3.1 AUC und relative Änderung

Die relative Änderung und die Area under the curve (siehe Abbildung 15) der NIRS-Werte während Intervention wurden für die ipsilaterale ($n = 35$) und die kontralaterale Seite ($n = 34$) bestimmt.

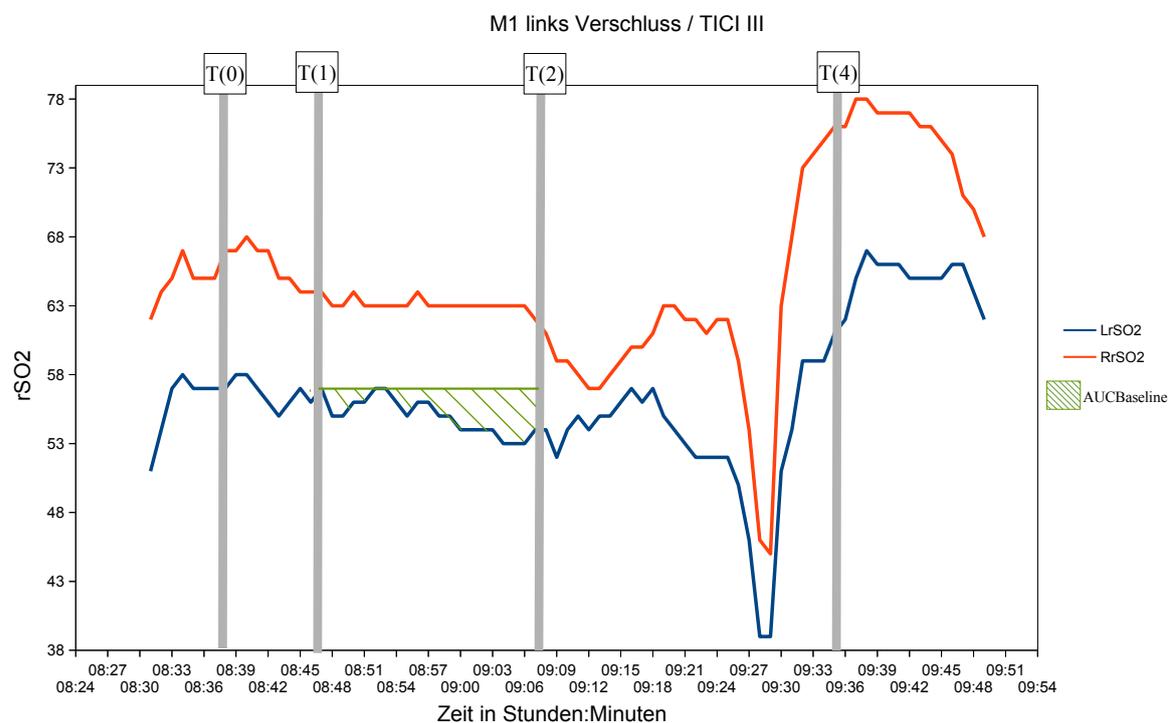


Abbildung 15: Darstellung der Area under the curve (AUC) mit der Baseline Leistungspunkt bei einem Patienten mit M1 Verschluss der linken Seite. Zusätzliche sind die Zeitpunkte Intubation (T(0)), Leistungspunkt (T(1)), TICI Zeitpunkt (T(2)) und Extubation (T(4)) eingezeichnet. $LrSO_2 = rSO_2$ der linken Hemisphäre. $RrSO_2 = rSO_2$ der rechten Hemisphäre.

Für die relative Änderung der ipsilateralen Seite zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$) von erfolgreicher ($n = 30$, $TICI \geq 2b$) und nicht erfolgreicher Intervention ($n = 5$, $TICI < 2b$). Bei erfolgreicher Intervention kam es zu einer Verbesserung der

betroffenen Seite um im Median 1,94% und bei nicht erfolgreicher Intervention zu einer Verschlechterung um im Median -4,39%. Im Vergleich dazu gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,671$) zwischen der relativen Änderung der kontralateralen Seiten von erfolgreicher und nicht erfolgreicher Intervention. Bei erfolgreicher Intervention kam es zu einer Verschlechterung der gesunden Seite um im Median -0,81% und bei nicht erfolgreicher Intervention zu einer Verschlechterung um im Median -4,16% (siehe Tabelle 5).

Für die AUC der ipsilateralen Seite zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,013$) von erfolgreicher ($n = 30$) und nicht erfolgreicher Intervention ($n = 5$). Eine erfolgreiche Intervention ergab einen Median der AUC von 0,39 im Vergleich zum Median bei nicht erfolgreicher Intervention von 2,97. Für die AUC der kontralateralen Seite zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,088$) der Mediane der AUC von erfolgreicher (Mdn = 0,61) und nicht erfolgreicher Revaskularisation (Mdn = 3,1) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Darstellung der Mediane der relativen Änderung und der AUC für erfolgreiche ($TICI \geq 2b$) und nicht erfolgreiche ($TICI < 2b$) Revaskularisation. Mdn: Median. IQR: engl. interquartile range = Interquartilsabstand. p: Signifikanz (2-seitig). Signifikanzniveau 0,05. Signifikante Werte sind mit * markiert.

	relative Änderung		AUC	
	ipsilateral: Mdn [IQR], n	kontralateral: Mdn [IQR], n	ipsilateral: Mdn [IQR], n	kontralateral: Mdn [IQR], n
$TICI \geq 2b$	1,94 [-1,8 – 6,6] 30	-0,81 [-7,4 – 6,7] 29	0,39 [0,1 – 1,6] 30	0,61 [0,5 – 1,7] 29
$TICI < 2b$	-4,39 [-10,5 – -1,3] 5	-4,16 [-13,5 – 8,9] 5	2,97 [0,9 – 97,1] 5	3,1 [0,2 – 110,4] 5
p-Wert	0,025*	0,671	0,013*	0,088

3.3.2 Interhemispheric difference

Für die IHD (Differenz zwischen beiden Hemisphären) bei erfolgreicher Intervention (TICI $\geq 2b$; n=29) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeitpunkten T(1) und T(3) ($p < 0,001$); für die IHD bei Misserfolg (TICI $< 2b$; n=5) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,336$) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte der Differenz (IHD = engl. interhemispheric difference) zwischen ipsilateraler und kontralateraler Seite bei erfolgreicher (TICI $\geq 2b$) und nicht erfolgreicher (TICI $< 2b$) Revaskularisation zu den Zeitpunkten Leistenpunktion (T(1)) und drei Minuten nach Intervention (T(3)). p: Signifikanz (2-seitig). Signifikanzniveau 0,05. Signifikante Werte sind mit * markiert.

		IHD
Mittelwert _{T(1)} \pm Standardabweichung	TICI $\geq 2b$ (n=29)	-1,82 \pm 6,41
	TICI $< 2b$ (n=5)	-0,12 \pm 5,66
Mittelwert _{T(3)} \pm Standardabweichung	TICI $\geq 2b$ (n=29)	1,29 \pm 6,53
	TICI $< 2b$ (n=5)	-1,5 \pm 5,08
p-Wert	TICI $\geq 2b$ (n=29)	$< 0,001^*$
	TICI $< 2b$ (n=5)	0,336

3.3.3 Einfache lineare Regression

Bei der einfachen linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der unabhängigen Variablen der betroffenen Seite „relative Änderung“ ($p = 0,020$), sowie „AUC“ ($p = 0,045$) auf die abhängige Variable NIHSS bei Entlassung. Für die jeweiligen IHD zu den Zeitpunkten T(1) und T(3) ergaben sich hingegen keine signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 7) .

Tabelle 7: Einfache lineare Regression mit $\text{NIHSS}_{\text{Entlassung}}$ als abhängiger Variable, sowie die $\text{relativeÄnderung}_{\text{ipsilateral}}$, die $\text{AUC}_{\text{ipsilateral}}$, die $\text{IHD}_{\text{T}(1)}$ und die $\text{IHD}_{\text{T}(3)}$ als unabhängige Variable. Regressionskoeffizient mit Standardfehler, der Signifikanz p (2-seitig) und dem Bestimmtheitsmaß R^2 . Signifikanzniveau 0,05. Signifikante Werte sind mit * markiert. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, AUC = Area under the curve, IHD = interhemispheric difference.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p	R^2
$\text{relativeÄnderung}_{\text{ipsilateral}}$	-0,269	0,11	0,020*	0,153
$\text{AUC}_{\text{ipsilateral}}$	0,762	0,364	0,045*	0,12
$\text{IHD}_{\text{T}(1)}$	0,073	0,149	0,626	0,007
$\text{IHD}_{\text{T}(3)}$	-0,037	0,145	0,799	0,002

In Abbildung 16 sind die statistisch signifikanten Ergebnisse grafisch dargestellt.

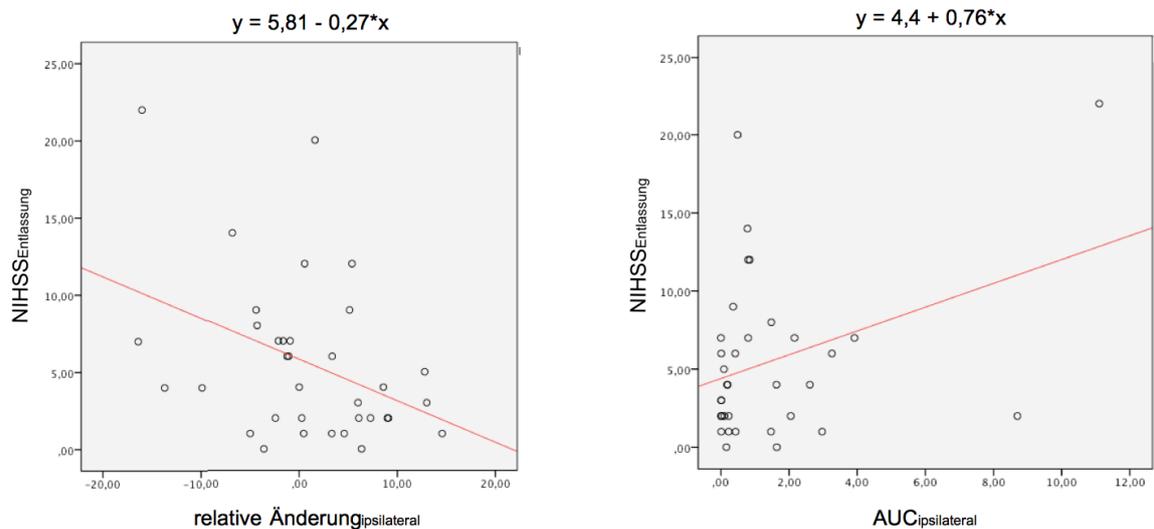


Abbildung 16: Grafische Darstellung der relativen Änderung der NIRS-Werte und der AUC mit der abhängigen Variable NIHSS bei Entlassung. Die Regressionsgerade wurde rot eingezeichnet und die Regressionsgleichung angegeben.

3.3.4 Korrelationsanalyse

Der native präinterventionelle ASPECTS steht mit der relativen Änderung der betroffenen Seite, der AUC der betroffenen Seite, der IHD zum Zeitpunkt T(1) und der IHD zum Zeitpunkt T(3) jeweils in keinem signifikanten Zusammenhang.

Aus Tabelle 8 sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten und die Signifikanzen der Korrelationsanalyse zu entnehmen.

Tabelle 8: Korrelationsanalyse der relativen Änderung der betroffenen Seite (relative Änderung_{ipsilateral}), der AUC der betroffenen Seite (AUC_{ipsilateral}), der IHD zum Zeitpunkt Leistenpunkt (IHD_{T(1)}) und der IHD zum stabilen Zeitpunkt drei Minuten nach Intervention (IHD_{T(3)}) mit dem ASPECTS nativ vor Intervention. AUC = Area under the curve, IHD = interhemispheric difference, ASPECTS = Alberta Stroke Program Early Computed Tomographic Score, r: Korrelationskoeffizient, p: Signifikanz (2-seitig). Signifikanzniveau 0,05.

	ASPECT _{nativ}	
	r	p
relativeÄnderung _{ipsilateral}	0,168	0,335
AUC _{ipsilateral}	-0,104	0,55
IHD _{T(1)}	-0,025	0,886
IHD _{T(3)}	0,016	0,928

4 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob die regionale zerebrale Oxygenierung gemessen mit NIRS zur periinterventionellen Überwachung der endovaskulären Therapie geeignet ist und im Rahmen der point-of-care Testung Aussagen über das Infarktausmaß und das postoperative Outcome erlaubt.

4.1 Diskussion der deskriptiven Analyse

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zeigen eine ausgeprägte Variabilität der absoluten rSO_2 -Werte. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen der zerebrale Oxygenierung während Karotisendarteriektomie in Allgemein- und Plexus- cervicalis-Anästhesie [7, 30, 86, 87]. Dabei ist zunächst zu beachten, dass eine generelle interindividuelle Variabilität bekannt ist [18, 47]. Weiterhin beeinflussen die Atmung bzw. Beatmungparameter die zerebrale Oxygenierung [59, 121]. Schließlich werden auch Vorerkrankungen wie Diabetes oder Hypercholinämie als ursächlich für diese Variabilität genannt [5]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten 22 Patienten (92%) ein konkordantes Verhalten beider Hemisphären während der Intubation. Bei 14 Patienten (39%) ließen sich initial auf der ipsilateralen Seite niedrigere rSO_2 -Werte messen. Eine eventuell vorher schon bekannte Seitendifferenz der rSO_2 geht in die Analyse nicht mit ein, da wegen des Notfallsettings keine Baselinemessung vor dem Ereignis, also vor Eintritt des neurologischen Defizits möglich war. Diese Beobachtungen stehen im Widerspruch zu einer Studie von Damian et al., bei der 22 von 24 Patienten mit Mediainfarkt, die im Verlauf auf der neurologischen Intensivstation eine Hirnschwellung entwickelten, initial höhere rSO_2 auf der infarzierten Seite zeigten. Als mögliche Erklärung wurde seitens der Autoren eine reduzierte Perfusion und Sauerstoffausschöpfung der infarzierten Seite genannt: Der zerebrovaskuläre Widerstand auf der infarzierten Seite steige an und re-

duziere den Blutfluss, gleichzeitig finde aber auch kein O₂-Verbrauch statt. rSO₂ bleibe somit unverändert. Der O₂-Verbrauch der kontralateralen Seite sei initial noch normal. Durch ein Steal Phänomen komme es zu einem kollateralen Blutfluss zur infarzierten Seite und deshalb sei rSO₂ im Vergleich trotzdem niedriger [22]. Allerdings hatten alle Patienten in dieser Studie zum Zeitpunkt der Messung sehr ausgeprägte Infarkte. In der hier vorliegenden Studie hatten die Patienten mit höheren initialen rSO₂ im Median niedrigere NIHSS- (13,4 vs. 14,5) und höhere native ASPECTS-Werte (9,5 vs. 8,5) bei Aufnahme, was gegen eine größere Beeinträchtigung in unserer Patientenkohorte spricht.

Bei zwei Patienten unserer Studie zeigte sich auf der betroffenen Seite eine weniger ausgeprägte Toleranz gegenüber einem Blutdruckabfall als auf der kontralateralen Seite während der Intubation. Dies könnte darauf schließen lassen, dass autoregulatorische Prozesse zur Stabilisierung des zerebralen Blutflusses im infarzierten Gewebe weniger ausgeprägt ablaufen können als im gesunden Gewebe [54]. Whalin et al. evaluierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Blutdruckabfall $\geq 10\%$ vom präoperativen MAD und einem 90-Tage mRS (modified Rankin Scale) > 2 , wobei der mRS das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall beschreibt und Werte von 0 = keine Symptome bis 6 = Tod in Folge eines Schlaganfalls definiert [110, 115]. Allerdings konnte keine allgemeingültige MAD-Grenze definiert werden, die mit einem schlechten Outcome verbunden ist. Vielmehr variierte die MAD-Grenze mit dem Ausmaß des Schlaganfalls, sodass Patienten mit einem NIHSS < 15 ein gutes Outcome über einen größeren MAD-Bereich erzielen konnten als Patienten mit einem höheren NIHSS. Somit stellten Whalin et al. die Vermutung auf, dass schwerer betroffene Patienten weniger ausgeprägte Kollateralen besitzen und MAD Schwankungen weniger gut tolerieren [115].

Bei der Betrachtung der rSO₂ während mechanischer Thrombektomie lassen sich vier verschiedene Verhaltensmuster differenzieren. Das erste Verhaltensmuster beschreibt ein konkordantes Verhalten beider Hemisphären ohne ausgeprägte Veränderungen während

kurzzeitiger Blutdruckschwankungen. Dies würde für eine funktionierende Autoregulation beider Hemisphären während Veränderungen der Blutversorgung (insbesondere auch während intravaskulärer Katheterisierung) und für eine ausreichend vorhandene Kollateralisierung der infarzierten Seite sprechen. Allerdings geht, wie einleitend in Abschnitt 1.4 bereits dargestellt, der Messalgorithmus von kommerziell verfügbaren Zerebraloxymetern von einem konstanten Verhältnis von venösem und arteriellem Blut aus. Konsekutiv könnten Veränderungen der zerebralen Perfusion, die zu Änderungen der Verteilung des arteriellen und venösen Blutes führen, sowie kurzfristige Blutdruckabfälle nicht ausreichend erfasst werden, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass das im Rahmen dieser Studie eingesetzte Oxymeter die erhobenen Werte über einen Zeitraum von einer Minute mittelt [91].

Das zweite Verhaltensmuster beschreibt einen ebenfalls konkordanten aber kontinuierlich zum Blutdruck abfallenden Verlauf. Dieses Verhaltensmuster ist interessant, wenn man dabei den konstanten Verlauf der peripheren Sättigung betrachtet. Der nahezu gleichbleibende Verlauf der peripheren Sättigung (SpO_2) würde ohne NIRS Messung zu Fehlschlüssen der zerebralen Oxygenierung führen und ein zerebraler Sättigungsabfall so nicht detektiert werden. Dies unterstreicht, dass eine Überwachung der rSO_2 mittels NIRS geeignet ist, Auswirkungen relevanter hämodynamischer Veränderungen auf die zerebrale Perfusion umgehend zu detektieren. Auch diese Beobachtungen unterstützen die oben genannten Ergebnisse von Whalin et al., die eine adäquate Blutdrucksteuerung implizieren.

Ein drittes Verhaltensmuster ist der kontinuierliche Abfall der rSO_2 im Interventionsgebiet während Manipulation gefolgt von einem stetigen Anstieg zum TICI Zeitpunkt sowie anschließender Hyperperfusion. Auffällig ist, dass die betroffene Seite auf Blutdruckveränderung stärker zu reagieren scheint als die gesunde Seite. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass genau hier potenziell rettbares Gewebe (Penumbra) vorhanden ist.

Als letztes Verhaltensmuster sind Peaks im Interventionsgebiet zu sehen, die auf der kontralateralen Seite nicht zu detektieren waren. Diese Peaks sind am ehesten durch Manipulation und Minder- sowie Hyperperfusion während der Intervention zu erklären. Allerdings konnten Hametner et al. ebenfalls Peaks während der Intervention detektieren und stellten die Vermutung auf, dass es sich hierbei um die von Wolf et al. detektierten Depolarisationen aus dem Grenzgebiet des Infarktkerns handeln könnten. Diese Depolarisationen breiten sich über die gesamte Hemisphäre aus und verursachen einen lokalen Anstieg des Blutflusses im vitalen Gewebe, sowie einen reduzierten Blutfluss im Bereich der Penumbra durch die limitierte hämodynamische Kapazität der kollateralen Gefäße [44, 102, 118]. Dijkhuizen et al. postulierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dauer dieser Depolarisationen und Infarktvolumen [29]. Wie Hametner et al. aber bereits in ihrer Arbeit betonten, bleibt unklar, ob die detektierten Peaks der angrenzenden Infarktregion entstammen, da keine gleichzeitige Elektroenzephalographie-Messung erfolgte [44]. Eine zeitgleiche Elektroenzephalographie-Messung im Rahmen des Notfallsettings wird mit bisher verfügbaren Devices erschwert sein und vermutlich auch zur weiteren Sichtbehinderung des Operateurs während der Intervention führen und bleibt daher Studienzwecken vorbehalten.

In der Aufwachphase zeigte sich bei einem Teil der Patienten ein konkordanter rSO_2 -Anstieg beider Hemisphären und beim anderen Teil der Patienten ein konkordanter rSO_2 -Abfall beider Hemisphären während gleichzeitigem Blutdruckanstieg. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die zerebrale Autoregulation und damit der zerebrale Blutfluss bei normotensiven Patienten innerhalb eines MAD-Bereichs von 60-150 mmHg konstant autoreguliert wird. Kommt es allerdings zu Hypo- oder Hypertension ist die Autoregulation eingeschränkt und die zerebrale Perfusion erfolgt zunehmend passiv [54, 101]. Bei Patienten mit langjähriger arterieller Hypertonie kann sowohl die untere als auch die oberer Grenze zu höheren Werten verschoben sein [100, 101]. Dies bedeutet, dass ein stressbedingter Anstieg des Blutdrucks in der Aufwachphase oberhalb des autore-

gulatorischen Bereichs zu einem unregulierten zerebralen Blutfluss mit Hirnödemen und intrazerebraler Blutung führen kann [68]. Demzufolge ist eine medikamentöse Senkung des überschießenden Blutdruckanstieges unter Berücksichtigung einer vorbekannten Hypertonie sicherlich sinnvoll. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt systolische Werte über 220 mmHg und diastolische Werte über 120 mmHg langsam zu senken. Insbesondere sollten Patienten, die eine Lyse erhalten haben, systolische Werte von 185 mmHg nicht überschreiten [111]. Auffällig ist aber auch der konkordante rSO₂-Abfall beider Hemisphären während gleichzeitigem Blutdruckanstieg. Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der hypertensiven Enzephalopathie von Byrom et al. zeigten bei exzessivem Blutdruckanstieg einen Vasospasmus der zerebralen Arteriolen mit resultierender Hypoperfusion [15]. Ähnliche zerebrale Vasospasmen konnten postpartal bei Patienten mit (Prä-) Eklampsie und rapidem Blutdruckanstieg beobachtet werden [35, 108]. Prinzipiell erscheint ein vergleichbarer Mechanismus in der Aufwachphase als Reaktion auf einen abrupten Blutdruckanstieg denkbar; andere Faktoren wie der im Rahmen der Aufwachreaktion gesteigerte zerebrale Sauerstoffverbrauch und/oder eine stressbedingte Hyperventilation mit resultierender CO₂- Abatmung und konsekutiver Vasokonstriktion können jedoch nicht ausgeschlossen werden [78, 99]. Mit der vorliegenden Untersuchung lässt sich allerdings der Verlauf der gemessenen Vitalparameter nicht in jedem Einzelfall abschließend erklären.

4.2 Diskussion der Messzeitpunkte

Der Zeitpunkt der Leistenpunktion wurde als Baseline festgelegt, da es in der akuten Notfallsituation nur bei wenigen Patienten möglich war, einen Baselinewert vor Intubation zu bestimmen. Gemäß dem Leitsatz „time is brain“ und zur Minimierung der „time to groin puncture“-Zeit, lag das primäre Ziel der Anästhesie auf der zügigen

und sicheren Intubation, sowie dem schnellen Beginn der Leistenpunktion [89]. Somit konnte im Schnitt eine „door-to-groin-time“ von 71 Minuten erreicht werden, was unterhalb der in der Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie geforderten 90-Minuten-Schwelle lag [81]. Die Entscheidung die Leistenpunktion als Baseline zu wählen, beruht auf der Annahme, dass zwischen Intubation und dem Zeitpunkt der Leistenpunktion eine stabile Ausgangssituation für die beginnende Intervention und am ehesten vergleichbare Bedingungen geschaffen wurden. Diese Annahme ist sicherlich kritisch zu betrachten, da sowohl die Anästhesieführung als auch die Gabe und Dosierung von Hypnotika und Vasopressoren einen entscheidenden Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung haben [64, 121]. Brassard et al. konnten nach der Gabe von Norepinephrin einen negativen Effekt auf die zerebrale Sauerstoffsättigung nachweisen [12]. Sørensen et al. machten den vasokonstriktiven Effekt der Haut und eine konsekutive Reduktion der gemessenen zerebralen Oxygenierung hierfür verantwortlich [98]. Des Weiteren konnten kumulative Gaben von Norepinephrin während endovaskulärer Rekanalisation mit einem schlechten Outcome in Verbindung gebracht werden [69]. Um vergleichbare Bedingungen zu erlangen, wurde bei allen Patienten das Hypnotikum Propofol verwendet.

Um postischämische Prozesse und den Beginn der Extubationsphase als Einflussfaktoren auf die rSO_2 auszuschließen bzw. zu minimieren, wurde zum einen der TICI Zeitpunkt zur Berechnung der AUC festgelegt und zum anderen ein Zeitpunkt drei Minuten nach TICI Bekanntgabe zur Berechnung der relativen Änderung und der IHD bestimmt. Lam et al. legten autoregulatorische Prozesse zur Stabilisierung der Perfusion als eine Minute nach Clamping während Karotisendarteriektomie als beendet fest [62]. Beese et al. legten zwei Minuten für ihre Messungen als stabilen Zeitpunkt nach Clamping während Karotisendarteriektomie fest [7]. Ein Zeitpunkt drei Minuten nach Angabe des TICI Ergebnisses wurde in dieser Studie nach Evaluation des Extubationszeitpunkts als tolerabel angesehen ohne das eine FiO_2 -Erhöhung zur Vorbereitung auf die Extubation

die rSO₂ beeinflusst.

4.3 Diskussion der statistischen Analyse

Die relative Änderung, die Area under the curve und die interhemisphärische Differenz (IHD) wurden bestimmt, um den Einflussfaktor Intervention auf die zerebrale Oxygenierung zu evaluieren. Hierbei zeigte sich, dass sich die relative Änderung der ipsilateralen Seite, die AUC der ipsilateralen Seite und die IHD zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher Intervention signifikant unterschieden. Bei Patienten mit einem TICI Score $\geq 2b$ kam es zu einer Verbesserung der relativen Änderung der betroffenen Seite um im Median 1,94% und bei einem TICI Score $< 2b$ zu einer Verschlechterung um im Median -4,39%. Zudem zeigte sich, dass der Median der AUC bei einem TICI Score $\geq 2b$ signifikant kleiner war als bei einem TICI Score $< 2b$. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Ergebnis von Hametner et al., die allerdings die Baseline aus dem Mittelwert der ersten fünf Minuten nach Monitoraufnahme ermittelten [44].

Die IHD zeigte bei erfolgreicher Intervention zum Zeitpunkt Leistenpunktion (T1) im Mittel einen negativen Wert von -1,82 an und stieg nach der Intervention signifikant auf einen positiven Wert von 1,29 an; bei nicht erfolgreicher Intervention kam es zu keiner signifikanten Änderung. Geht man davon aus, dass - in Studien wie der IMS III (Interventional Management of Stroke III) - Patienten mit einem gutem Rekanalisations- und Reperfusionsergebnis gemessen anhand des TICI Scores auch ein besseres klinisches Outcome (bestimmt mittels mRS) haben, könnte man hieraus schließen, dass Patienten mit einer größeren relativen Änderung, einer kleineren AUC und einer größeren IHD nach Intervention auch ein besseres klinisches Outcome haben sollten [107, 122]. Da allerdings die Messzeitpunkte T(2) (TICI Zeitpunkt) und T(3) (drei Minuten nach Intervention) noch Messpunkte während einer laufenden Narkose repräsentieren und

mithin von weiteren Faktoren abhängig sind, können diese Ergebnisse allenfalls als frühe Auffälligkeiten nach Intervention betrachtet werden und sollten in zukünftigen Studien postinterventionell auf der Stroke Unit oder Intensivstation weiter untersucht werden. Zur Bestimmung von Prädiktoren für das Kriterium NIHSS bei Entlassung erfolgte eine einfach lineare Regression der unabhängigen Variablen relative Änderung_{ipsilateral}, AUC_{ipsilateral} und IHD, da sich die Variablen in den zuvor genannten Analysen als signifikant durch die Intervention verändert erwiesen haben. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede bei der relativen Änderung und der AUC bezüglich der abhängigen Variablen NIHSS. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die periinterventionelle Überwachung der zerebralen Oxygenierung als Prädiktor für das Infarktausmaß und das postoperative Outcome geeignet sein könnte. Einschränkend ist hinsichtlich der Praktikabilität zu berücksichtigen, dass NIRS-Monitore typischerweise die aktuellen Werte sowie den Trendverlauf anzeigen, abgeleitete Werte wie die AUC hingegen nur in Studien postinterventionell zur Verfügung stehen.

Im Vergleich dazu zeigt die jeweilige IHD zu den betrachteten Zeitpunkten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die IHD auch ein Parameter ist, der Veränderungen der gesamten zerebralen Oxygenierung widerspiegelt. Zudem konnten Damian et al. die IHD als einen dynamischen Parameter identifizieren, der sich unter anderem auch durch Veränderungen der Beatmung und Ödembildung beeinflussen lässt [22]. Daher kann die IHD dennoch als wichtiger intraoperativer Überwachungsparameter betrachtet werden, der praktischerweise auf den Monitoren prompt erkennbar ist. Dies unterstützt, dass ein adäquates hämodynamisches intraoperatives Management unabdingbar ist.

Zur Evaluation der Korrelation zwischen initialer Bildgebung und zerebraler Oxygenierung wurde der Zusammenhang zwischen der ipsilateralen relativen Änderung, der ipsilateralen AUC, der IHD zum Zeitpunkt T(1) und der IHD zum Zeitpunkt T(3) mit dem nativen ASPECTS vor Intervention untersucht. Hier konnte jedoch kein

signifikanter Zusammenhang detektiert werden. Die computertomografische Bildgebung ist weit verbreitet, schnell anwendbar und zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung unabdingbar. 32 Patienten (89%) hatten einen initialen nativen ASPECTS >7 und es ist möglich, dass ausgedehnte Infarktfrühezeichen noch nicht ausreichend sichtbar waren. Innerhalb der TRAVE-Stroke Studie, in deren Rahmen die vorliegende Arbeit erfolgte, findet aktuell die Validierung und Optimierung eines multivariaten CT-Perfusions-Infarkt-Vorhersagemodells statt, sodass in Zukunft vermutlich weitere bildgebende Parameter insbesondere zur Beurteilung der Penumbra zur Verfügung stehen, die potenziell mit der zerebralen Oxygenierung korreliert werden könnten [56].

4.4 Limitationen

Für die vorliegende Arbeit gibt es einige Limitationen, die beachtet werden müssen.

1.) Es wurde keine Power-Analyse durchgeführt. Die untersuchte Stichprobengröße richtet sich nach dem durch den Paketantrag der TRAVE-Stroke Studie vorgegebenen Untersuchungszeitraum. Da eine gewisse Anzahl von Patienten nach einem akuten Schlaganfall Infarktresiduen zurückbehalten, die eine Einwilligung in die Studie nicht möglich machen und bis zur Entlassung keinen Betreuer hatten, mussten 28 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Es ist daher möglich, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten weniger stark vom Schlaganfall betroffen waren. Des Weiteren ist die Patientenzahl mit nicht erfolgreichem Ergebnis deutlich kleiner als die mit erfolgreichem Ergebnis. Dies deckt sich mit den Vorgaben der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, die für die Gesamtzahl der behandelten Patienten eine Quote von mindestens 75% mit dem Ergebnis TICI 2b/3 fordern, und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden [81].

2.) Die Anästhesieführung hat einen entscheidenden Einfluss auf die Messung der zerebralen Oxygenierung. Beatmungsparameter wie FiO_2 (fraction of inspired oxygen /

inspiratorische Sauerstofffraktion) und der CO_2 -Partialdruck können die Perfusion und die zerebrale Sauerstoffsättigung entscheidend beeinflussen [64, 121]. Eine Untersuchung oder Standardisierung von Beatmungsparametern oder eine Blutgasanalyse sind in dieser Studie nicht erfolgt. Neben Blutdruck und Herzfrequenz beeinflusst insbesondere das Herzzeitvolumen die zerebrale Oxygenierung [27, 47, 92].

3.) Als Messparameter des klinischen Outcomes diente in dieser Studie der NIHSS zum Zeitpunkt der Entlassung. Dieser ist zwar gut validiert, unterliegt aber einer gewissen Subjektivität [14]. Eine Betrachtung des modified Ranking Scale (mRS) zur Beurteilung der Behinderung und des Bedarfs an Hilfe bei täglichen Aktivitäten wäre zusätzlich sinnvoll gewesen [79, 110]. Dies gehörte allerdings nicht zur Standarduntersuchung bei Entlassung.

4.) Der Messalgorithmus des INVOS[®]-5100C geht von einem fixen Verhältnis von 75% venösem und 25% arteriellen Blut aus [91]. Dieses Verhältnis kann in Folge eines postischämischen zerebralen Ödems stark variieren und - wie Davie et al. zeigen konnten - hat eine extrakranielle Kontamination einen signifikanten Einfluss auf die gemessenen $r\text{SO}_2$ des INVOS[®]-5100C [24, 27]. Des Weiteren bleibt unklar, ob die frontal geklebten Optoden das infarzierte Areal optimal detektieren können und schon minimale Positionsänderungen veränderte Messwerte generieren [60].

4.5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen nahe, dass die zerebrale Oxymetrie mittels NIRS als Diagnostikum Hinweise auf Erfolg respektive Misserfolg einer Thrombektomie hinsichtlich des neurologischen Outcomes bestimmt anhand des NIHSS geben kann. Vor dem Hintergrund der variablen Ausgangswerte und der sehr heterogenen $r\text{SO}_2$ - Verläufe lassen sich anhand von Absolutwerten keine klaren Schwellenwerte

definieren, die mit einem günstigen oder ungünstigen Verlauf assoziiert sind. Relevante Aussagen für das neurologische Ergebnis erschließen sich erst nach Interpretation der Werte im Verlauf als Desaturierung unterhalb einer vordefinierten Ausgangslage (AUC) bzw. bei Betrachtung der rSO₂-Differenz zwischen beiden Hemisphären. Konsekutiv ist die Interpretation der rSO₂ in diesem Kontext alles andere als trivial und zum aktuellen Zeitpunkt während der Intervention für den Anwender nicht möglich. Ob die Messung der absoluten rSO₂ im periinterventionellen Verlauf geeignet sein könnte, prognostische Aussagen zum Infarktausmaß und damit des postoperativen Outcomes zu treffen, sowie Komplikationen zu detektieren, bedarf weiterer Untersuchungen an größeren Populationen und kann mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Messung der regionalen zerebralen Oxygenierung (rSO_2) mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) hat bereits weiten Einzug in die klinische Routineüberwachung ausgewählter Eingriffe erhalten. Bisläng gibt es nur wenige Studien, die die rSO_2 während der endovaskulären Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls untersucht haben. Ziel dieser prospektiven single-center Studie war die Evaluation, ob die rSO_2 zur periinterventionellen Überwachung der endovaskulären Therapie geeignet ist und im Rahmen der point-of-care Testung Aussagen über das Infarktausmaß und das postoperative Outcome erlaubt.

Hierzu konnten von 36 Patienten mit einem Verschluss der Arteria carotis interna oder von deren M1-/ M2-Segmenten die rSO_2 , der mittlere arterielle Druck (MAD) und die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) während mechanischer Thrombektomie erhoben werden. Eine Revaskularisation mit dem Ergebnis $TICI \geq 2b$ wurde als erfolgreich definiert. Zur Beurteilung des Infarktausmaßes wurden der NIHSS bei Entlassung sowie der native präinterventionelle ASPECTS erfasst.

Neben einer deskriptiven Analyse der rSO_2 und der Bestimmung der Area under the curve (AUC), der relativen Änderung und der interhemisphärischen Differenz (IHD) erfolgte eine Analyse der Korrelation der genannten Parameter mit dem ASPECTS, der ischämische Frühzeichen im cCT quantifiziert. Weiterhin wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss auf das Outcome-Kriterium NIHSS zu untersuchen.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse zeigten eine ausgeprägte Variabilität der absoluten rSO_2 . Es konnte allerdings klar gezeigt werden, dass relevante hämodynamische Veränderungen mit Einfluss auf die zerebrale Perfusion umgehend detektiert werden können. Eine Korrelation zwischen initialer Bildgebung und zerebraler Oxygenierung konnte nicht festgestellt werden. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einer größeren relativen Änderung der rSO_2 , einer kleineren AUC und einer größeren IHD ein besseres

klinisches Outcome haben. Da sich diese feinen Unterschiede aus den aktuellen Displaywerten während der Revaskularisation jedoch nicht praktisch ableiten lassen, ist die Interpretation der rSO_2 in diesem Kontext alles andere als trivial. Somit kann die Frage, ob die Messung der absoluten rSO_2 im periinterventionellen Verlauf geeignet sein könnte, prognostische Aussagen zum Infarktausmaß und damit zum postoperativen Outcome zu treffen, mit den vorliegenden Daten nicht hinreichend beantwortet werden. Dazu bedarf es weiterer Untersuchungen, ob die zerebrale Oxymetrie möglicherweise als additiver Parameter im Rahmen eines komplexen Vorhersagemodells eine Rolle spielen kann, sowie Studien an größeren Patientenpopulationen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams Jr, H. P., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L. & Marsh 3rd, E. 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* **24**, 35–41 (1993).
2. Aries, M. J. H., Coumou, A. D., Elting, J. W. J., van der Harst, J. J., Kremer, B. P. H. & Vroomen, P. C. A. J. Near infrared spectroscopy for the detection of desaturations in vulnerable ischemic brain tissue: a pilot study at the stroke unit bedside. *Stroke* **43**, 1134–1136 (2012).
3. Aries, M. J., Elting, J. W., Stewart, R., De Keyser, J., Kremer, B. & Vroomen, P. Cerebral blood flow velocity changes during upright positioning in bed after acute stroke: an observational study. *BMJ open* **3**, e002960 (2013).
4. Astrup, J., Siesjö, B. K. & Symon, L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* **12**, 723–725 (1981).
5. Baikoussis, N. G., Karanikolas, M., Siminelakis, S., Matsagas, M. & Papadopoulos, G. Baseline cerebral oximetry values in cardiac and vascular surgery patients: a prospective observational study. *Journal of cardiothoracic surgery* **5**, 41 (2010).
6. Barber, P. A., Demchuk, A. M., Zhang, J. & Buchan, A. M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *The Lancet* **355**, 1670–1674 (2000).
7. Beese, U., Langer, H., Lang, W. & Dinkel, M. Comparison of near-infrared spectroscopy and somatosensory evoked potentials for the detection of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke* **29**, 2032–2037 (1998).
8. Berg, J. M. in Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., Häcker, B., Held, A., Lange, C., Mahlke, K., Maxam, G., Seidler, L. & Zellerhoff, N. *Stryer Biochemie* 6. Auflage, 573–576 (Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2007). ISBN: 978-3-8274-1800-5.

9. Berkhemer, O. A., Fransen, P. S. S., Beumer, D., van den Berg, L. A., Lingsma, H. F., Yoo, A. J., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Nederkoorn, P. J., Wermer, M. J., *et al.* A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* **372**, 11–20 (2015).
10. Boemke, W. in Kochs, E. & Zacharowski, K. *Anästhesievorbereitung und peri-operatives Monitoring* 1. Auflage, 113–115 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014). ISBN: 978-3-131-74041-0.
11. Bose, A., Henkes, H., Alfke, K., Reith, W., Mayer, T. E., Berlis, A., Branca, V. & Sit, S. P. The Penumbra System: a mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *American journal of Neuroradiology* **29**, 1409–1413 (2008).
12. Brassard, P., Seifert, T. & Secher, N. H. Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *British journal of anaesthesia* **102**, 800–805 (2009).
13. Brazy, J. E., Lewis, D. V., Mitnick, M. H. & vander Vliet, F. F. J. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics* **75**, 217–225 (1985).
14. Brott, T., Adams Jr, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., Spilker, J., Holleran, R., Eberle, R. & Hertzberg, V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* **20**, 864–870 (1989).
15. Byrom, F. B. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension experimental evidence from the hypertensive rat. *The Lancet* **264**, 201–211 (1954).
16. Campbell, B. C. V., Mitchell, P. J., Kleinig, T. J., Dewey, H. M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R. J., Parsons, M. W., Oxley, T. J., *et al.* Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine* **372**, 1009–1018 (2015).

17. Carlin, R. E., McGraw, D. J., Calimlim, J. R. & Mascia, M. F. The use of near-infrared cerebral oximetry in awake carotid endarterectomy. *Journal of clinical anesthesia* **10**, 109–113 (1998).
18. Casati, A., Fanelli, G., Pietropaoli, P., Proietti, R., Tufano, R., Danelli, G., Fierro, G., De Cosmo, G. & Servillo, G. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesthesia & Analgesia* **101**, 740–747 (2005).
19. Castaño, C., Dorado, L., Guerrero, C., Millán, M., Gomis, M., Perez de la Ossa, N., Castellanos, M., Garcia, M. R., Domenech, S. & Dávalos, A. Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* **41**, 1836–1840 (2010).
20. Chan, M. J., Chung, T., Glassford, N. J. & Bellomo, R. Near-infrared spectroscopy in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* **31**, 1155–1165 (2017).
21. Colak, Z., Borojevic, M., Bogovic, A., Ivancan, V., Biocina, B. & Majeric-Kogler, V. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **47**, 447–454 (2015).
22. Damian, M. S. & Schlosser, R. Bilateral near infrared spectroscopy in space-occupying middle cerebral artery stroke. *Neurocritical care* **6**, 165–173 (2007).
23. Daubeney, P. E. F., Pilkington, S. N., Janke, E., Charlton, G. A., Smith, D. C. & Webber, S. A. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. *The Annals of thoracic surgery* **61**, 930–934 (1996).
24. Davie, S. N. & Grocott, H. P. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* **116**, 834–840 (2012).

25. Delpy, D. T., Cope, M. C., Cady, E. B., Wyatt, J. S., Hamilton, P. A., Hope, P. L., Wray, S. & Reynolds, E. O. R. Cerebral monitoring in newborn infants by magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **47**, 9–17 (1987).
26. Demchuk, A. M., Hill, M. D., Barber, P. A., Silver, B., Patel, S. C. & Levine, S. R. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* **36**, 2110–2115 (2005).
27. Denault, A., Deschamps, A. & Murkin, J. M. A proposed algorithm for the intra-operative use of cerebral near-infrared spectroscopy. In: Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. *Sage Publications CA* **11**, 274–281 (2007).
28. Deschamps, A., Hall, R., Grocott, H., Mazer, C. D., Choi, P. T., Turgeon, A. F., de Medicis, E., Bussi eres, J. S., Hudson, C., Syed, S., *et al.* Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery: a randomized controlled feasibility trial. *Anesthesiology* **124**, 826–836 (2016).
29. Dijkhuizen, R. M., Beekwilder, J. P., van der Worp, H. B., van der Sprenkel, J. W. B., Tulleken, K. A. F. & Nicolay, K. Correlation between tissue depolarizations and damage in focal ischemic rat brain. *Brain research* **840**, 194–205 (1999).
30. Duncan, L. A., Ruckley, C. V. & Wildsmith, J. A. W. Cerebral oximetry: a useful monitor during carotid artery surgery. *Anaesthesia* **50**, 1041–1045 (1995).
31. Edmonds Jr, H. L., Ganzel, B. L. & Austin, E. H. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. In: Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. *Sage Publications CA* **8**, 147–166 (2004).
32. Edmonds, H. L. *Detection and correction of brain oxygen imbalance. Surgical and critical care applications of the INVOSTM Cerebral/Somatic Oximeter.* <<https://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/us/en/>

- product/cerebral-somatic-oximetry/ivos-technology-pocket-guide.pdf> (Medtronic. Zugriff am 05.01.2020).
33. Edwards, A. D., Richardson, C., Cope, M., Wyatt, J. S., Delpy, D. T. & Reynolds, E. O. R. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *The Lancet* **332**, 770–771 (1988).
 34. Emberson, J., Lees, K. R., Lyden, P., Blackwell, L., Albers, G., Bluhmki, E., Brott, T., Cohen, G., Davis, S., Donnan, G., *et al.* Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet* **384**, 1929–1935 (2014).
 35. Garcia-Reitboeck, P. & Al-Memar, A. Reversible cerebral vasoconstriction after preeclampsia. *New England Journal of Medicine* **369**, 364 (2013).
 36. Germon, T. J., Evans, P. D., Barnett, N. J., Wall, P., Manara, A. R. & Nelson, R. J. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *British journal of anaesthesia* **82**, 831–837 (1999).
 37. Giancoli, D. C. in *Physik* 3. Aufl., 1103–1104 (Pearson Deutschland GmbH, München, 2006). ISBN: 978-3-827-37157-7.
 38. Goldman, S., Sutter, F., Ferdinand, F. & Trace, C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *The heart surgery forum* **7**, E376–81 (2004).
 39. Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T. G., Willinsky, R. A., Sapkota, B. L., *et al.* Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* **372**, 1019–1030 (2015).
 40. Graf von Keyserlingk, D. in Berlit, P. *Klinische Neurologie* 2. Auflage 2006, 26–29 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2006). ISBN: 978-3-540-31176-8.

41. Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Dávalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K. R., Medeghri, Z., Machnig, T., *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *New England journal of medicine* **359**, 1317–1329 (2008).
42. Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J. P., Brott, T., Frankel, M., Grotta, J. C., Haley Jr, E. C., *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* **363**, 768–774 (2004).
43. Haeussinger, F. B., Heinzl, S., Hahn, T., Schecklmann, M., Ehli, A.-C. & Fallgatter, A. J. Simulation of near-infrared light absorption considering individual head and prefrontal cortex anatomy: implications for optical neuroimaging. *PLoS one* **6**, e26377 (2011).
44. Hametner, C., Stanarcevic, P., Stampfl, S., Rohde, S., Veltkamp, R. & Bösel, J. Noninvasive cerebral oximetry during endovascular therapy for acute ischemic stroke: an observational study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **35**, 1722–1728 (2015).
45. Hargroves, D., Tallis, R., Pomeroy, V. & Bhalla, A. The influence of positioning upon cerebral oxygenation after acute stroke: a pilot study. *Age and ageing* **37**, 581–585 (2008).
46. Hennerici, M. G. & Kern, R. *S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017*. <<https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>> (Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Zugriff am: 07.06.2019).
47. Heringlake, M., Garbers, C., Käbler, J.-H., Anderson, I., Heinze, H., Schön, J., Berger, K.-U., Dibbelt, L., Sievers, H.-H. & Hanke, T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* **114**, 58–69 (2011).

48. Higashida, R. T. & Furlan, A. J. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* **34**, e109–e137 (2003).
49. Hill, M. D., Rowley, H. A., Adler, F., Eliasziw, M., Furlan, A., Higashida, R. T., Wechsler, L. R., Roberts, H. C., Dillon, W. P., Fischbein, N. J., *et al.* Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke* **34**, 1925–1931 (2003).
50. Hünnerbein, R. in Reiser, M. & Hünnerbein, R. *Duale Reihe Radiologie* 83–85 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2017). ISBN: 978-3-131-52334-1.
51. Ito, H., Kanno, I., Iida, H., Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Tamura, H. & Okudera, T. Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. *Annals of nuclear medicine* **15**, 111–116 (2001).
52. Jobsis, F. F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* **198**, 1264–1267 (1977).
53. Jones, T. H., Morawetz, R. B., Crowell, R. M., Marcoux, F. W., FitzGibbon, S. J., DeGirolami, U. & Ojemann, R. G. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *Journal of neurosurgery* **54**, 773–782 (1981).
54. Jordan, J. D. & Powers, W. J. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. *American journal of hypertension* **25**, 946–950 (2012).
55. Jovin, T. G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M. A., Molina, C. A., Rovira, A., San Román, L., Serena, J., Abilleira, S., Ribó, M., *et al.* Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* **372**, 2296–2306 (2015).
56. Kemmling, A., Flottmann, F., Forkert, N. D., Minnerup, J., Heindel, W., Thomalla, G., Eckert, B., Knauth, M., Psychogios, M., Langner, S., *et al.* Multi-variate dynamic prediction of ischemic infarction and tissue salvage as a function

- of time and degree of recanalization. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **35**, 1397–1405 (2015).
57. Khatri, P., Abruzzo, T., Yeatts, S. D., Nichols, C., Broderick, J. P. & Tomsick, T. A. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology* **73**, 1066–1072 (2009).
 58. Kidwell, C. S. & Wintermark, M. Imaging of intracranial haemorrhage. *The Lancet Neurology* **7**, 256–267 (2008).
 59. Kim, M. B., Ward, D. S., Cartwright, C. R., Kolano, J., Chlebowski, S. & Henson, L. C. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *Journal of clinical monitoring and computing* **16**, 191–199 (2000).
 60. Kishi, K., Kawaguchi, M., Yoshitani, K., Nagahata, T. & Furuya, H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *Journal of neurosurgical anesthesiology* **15**, 302–306 (2003).
 61. Kummer, R. v. & Weber, J. Brain and vascular imaging in acute ischemic stroke: the potential of computed tomography. *Neurology* **49**, S52–S55 (1997).
 62. Lam, J. M. K., Smielewski, P., Al-Rawi, P., Griffiths, P., Pickard, J. D. & Kirkpatrick, P. J. Internal and external carotid contributions to near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *Stroke* **28**, 906–911 (1997).
 63. Lees, K. R., Bluhmki, E., Von Kummer, R., Brott, T. G., Toni, D., Grotta, J. C., Albers, G. W., Kaste, M., Marler, J. R., Hamilton, S. A., *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet* **375**, 1695–1703 (2010).

64. Lovell, A. T., Owen-Reece, H., Elwell, C. E., Smith, M. & Goldstone, J. C. Continuous measurement of cerebral oxygenation by near infrared spectroscopy during induction of anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* **88**, 554–558 (1999).
65. Marler, J. R., Tilley, B. C., Lu, M., Brott, T. G., Lyden, P. C., Grotta, J. C., Broderick, J. P., Levine, S. R., Frankel, M. P., Horowitz, S. H., *et al.* Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* **55**, 1649–1655 (2000).
66. McCormick, P. W., Stewart, M., Goetting, M. G. & Balakrishnan, G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke* **22**, 596–602 (1991).
67. Mense, S. in Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J. & Kirsch, J. *Anatomie Duale Reihe* 2. Aufl, 1054–1059 (Thieme, Stuttgart, 2010). ISBN: 978-3-13-136042-7.
68. Moulakakis, K. G., Mylonas, S. N., Sfyroeras, G. S. & Andrikopoulos, V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *Journal of vascular surgery* **49**, 1060–1068 (2009).
69. Mundiyanapurath, S., Stehr, A., Wolf, M., Kieser, M., Möhlenbruch, M., Bendszus, M., Hacke, W. & Bösel, J. Pulmonary and circulatory parameter guided anesthesia in patients with ischemic stroke undergoing endovascular recanalization. *Journal of neurointerventional surgery* **8**, 335–341 (2016).
70. Murkin, J. M., Adams, S. J., Novick, R. J., Quantz, M., Bainbridge, D., Iglesias, I., Cleland, A., Schaefer, B., Irwin, B. & Fox, S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesia & Analgesia* **104**, 51–58 (2007).
71. Murkin, J. M. & Arango, M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *British journal of anaesthesia* **103**, i3–i13 (2009).

72. Nollert, G., Shin'Oka, T. & Jonas, R. A. Near-infrared spectrophotometry of the brain in cardiovascular surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* **46**, 167–175 (1998).
73. Obrig, H., Wenzel, R., Kohl, M., Horst, S., Wobst, P., Steinbrink, J., Thomas, F. & Villringer, A. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *International Journal of Psychophysiology* **35**, 125–142 (2000).
74. Of Neurological Disorders, N. I. & rt-PA Stroke Study Group, S. P. S. S. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* **333**, 1581–1588 (1995).
75. Otto, M. in *Analytische Chemie* 4. Auflage, 236–237 (John Wiley and Sons, New York, 2011). ISBN: 978-3-527-32881-9.
76. Pexman, J. H. W., Barber, P. A., Hill, M. D., Sevick, R. J., Demchuk, A. M., Hudon, M. E., Hu, W. Y. & Buchan, A. M. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *American Journal of Neuroradiology* **22**, 1534–1542 (2001).
77. Prokop, M. & Engelke, C. in Prokop, M., Galanski, M. & Schaefer-Prokop, C. *Ganzkörper- Computertomographie - Spiral- und Multislice-CT* 2. Aufl., 939–940 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007). ISBN: 978-3-131-08912-0.
78. Raichle, M. E. & Plum, F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* **3**, 566–575 (1972).
79. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scottish medical journal* **2**, 200–215 (1957).
80. Riedel, C., Kreuzsch, A., Knauth M Klisch, J. & Liebig, T. in Jansen, O. & Brückmann, H. *Interventionelle Therapie des Schlaganfalls* 1. Auflage, 7–8, 86–90, 94–98, 113–119 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011). ISBN: 978-3-131-66761-8.

81. Ringleb, P. A. & Veltkamp, R. *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls - Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015)* <https://dgn.org/wp-content/uploads/2015/10/DGN_030140_methodenreport_akuter_ischaemischer_schlaganfall.pdf> (Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Zugriff am 04.07.2019).
82. Ritzenthaler, T., Cho, T.-H., Luis, D., Berthezene, Y. & Nighoghossian, N. Usefulness of near-infrared spectroscopy in thrombectomy monitoring. *Journal of clinical monitoring and computing* **29**, 585–589 (2014).
83. Ritzenthaler, T., Cho, T.-H., Mechtouff, L., Ong, E., Turjman, F., Robinson, P., Berthezène, Y. & Nighoghossian, N. Cerebral near-infrared spectroscopy: a potential approach for thrombectomy monitoring. *Stroke* **48**, 3390–3392 (2017).
84. Rogers, C. A., Stoica, S., Ellis, L., Stokes, E. A., Wordsworth, S., Dabner, L., Clayton, G., Downes, R., Nicholson, E., Bennett, S., *et al.* Randomized trial of near-infrared spectroscopy for personalized optimization of cerebral tissue oxygenation during cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* **119**, 384–393 (2017).
85. *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf* <https://www.dgthg.de/upload/pdf/001-0161_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf> (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Zugriff am: 06.11.2020).
86. Samra, S. K., Dorje, P., Zelenock, G. B. & Stanley, J. C. Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia. *Stroke* **27**, 49–55 (1996).

87. Samra, S. K., Dy, E. A., Welch, K., Dorje, P., Zelenock, G. B. & Stanley, J. C. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* **93**, 964–970 (2000).
88. Saver, J. L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.-C., Levy, E. I., Pereira, V. M., Albers, G. W., Cognard, C., Cohen, D. J., Hacke, W., *et al.* Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine* **372**, 2285–2295 (2015).
89. Saver, J. L. Time is brain—quantified. *Stroke* **37**, 263–266 (2006).
90. Schellinger, P. D., Richter, G., Köhrmann, M. & Dörfler, A. Noninvasive angiography (magnetic resonance and computed tomography) in the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. *Cerebrovascular Diseases* **24**, 16–23 (2007).
91. Schön, J., Paarmann, H. & Heringlake, M. Cerebral oximetry: clinical importance for cardiac surgery patients. *Der Anaesthesist* **61**, 934–940 (2012).
92. Schön, J., Paarmann, H. & Heringlake, M. Zerebrale oxymetrie. *Der Anaesthesist* **61**, 934–940 (2012).
93. Schramm, P., Schellinger, P. D., Klotz, E., Kallenberg, K., Fiebach, J. B., Külkens, S., Heiland, S., Knauth, M. & Sartor, K. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke* **35**, 1652–1658 (2004).
94. Schuier, F. J. & Hossmann, K. A. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* **11**, 593–601 (1980).
95. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. & Wesker, K. in *Prometheus Lernatlas der Anatomie- Kopf, Hals und Neuroanatomie* 2. Aufl., 318–325 (Thieme, Stuttgart, 2009). ISBN: 978-3-13-139542-9.

96. Serraino, G. F. & Murphy, G. J. Effects of cerebral near-infrared spectroscopy on the outcome of patients undergoing cardiac surgery: a systematic review of randomised trials. *BMJ open* **7**, e016613 (2017).
97. Shetty, S. K. & Lev, M. H. in González, R. G., Hirsch, J. A., Lev, M. H., Schaefer, P. W. & Schwamm, L. H. *Acute Ischemic Stroke - Imaging and Intervention* 2. Aufl., 87–113 (Springer Science and Business Media, Berlin Heidelberg, 2006). ISBN: 978-3-540-30810-2.
98. Sørensen, H., Secher, N. H., Siebenmann, C., Nielsen, H. B., Kohl-Bareis, M., Lundby, C. & Rasmussen, P. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine. *Anesthesiology* **117**, 263–270 (2012).
99. Stocchetti, N., Maas, A. I., Chiericato, A. & Van Der Plas, A. A. Hyperventilation in head injury. *Chest* **127**, 1812–1827 (2005).
100. Strandgaard, S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* **53**, 720–727 (1976).
101. Strandgaard, S., Olesen, J., Skinhøj, E. & Lassen, N. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* **1**, 507–510 (1973).
102. Strong, A. J., Anderson, P. J., Watts, H. R., Virley, D. J., Lloyd, A., Irving, E. A., Nagafuji, T., Ninomiya, M., Nakamura, H., Dunn, A. K., *et al.* Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* **130**, 995–1008 (2007).
103. Terborg, C., Bramer, S., Harscher, S., Simon, M. & Witte, O. W. Bedside assessment of cerebral perfusion reductions in patients with acute ischaemic stroke by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **75**, 38–42 (2004).

104. Thomalla, G., Audebert, H. J., Berger, K., Fiebach, J. B., Fiehler, J., Kaps, M., Neumann-Haefelin, T., Schellinger, P. D., Siebler, M., Sobesky, J., *et al.* Bildgebung beim Schlaganfall - eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Aktuelle Neurologie* **36**, 354–367 (2009).
105. Tomandl, B. F., Klotz, E., Handschu, R., Stemper, B., Reinhardt, F., Huk, W. J., Eberhardt, K. E. & Fateh-Moghadam, S. Comprehensive imaging of ischemic stroke with multisection CT. *Radiographics* **23**, 565–592 (2003).
106. Tomsick, T. A., Brott, T. G., Chambers, A. A., Fox, A. J., Gaskill, M. F., Lukin, R. R., Pleatman, C. W., Wiot, J. G. & Bourekas, E. Hyperdense middle cerebral artery sign on CT: efficacy in detecting middle cerebral artery thrombosis. *American Journal of Neuroradiology* **11**, 473–477 (1990).
107. Tomsick, T. A., Yeatts, S. D., Liebeskind, D. S., Carrozzella, J., Foster, L., Goyal, M., von Kummer, R., Hill, M. D., Demchuk, A. M., Jovin, T., *et al.* Endovascular revascularization results in IMS III: intracranial ICA and M1 occlusions. *Journal of neurointerventional surgery* **7**, 795–802 (2015).
108. Trommer, B. L., Homer, D. & Mikhael, M. A. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* **19**, 326–329 (1988).
109. Van der Zee, P., Arridge, S. R., Cope, M. & Delpy, D. T. in Piiper, J., Goldstick, T. K. & Meyer, M. *Oxygen transport to tissue XII* 79–84 (Springer, 1990). ISBN: 978-1-4684-8181-5.
110. Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. & Van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **19**, 604–607 (1988).
111. Veltkamp, R. *Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* <https://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_22_2012_akuttherapie_des_ischaemischen_schlaganfalls.pdf> (Herausgegeben von

- der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Thieme (2012). Zugriff am 04.06.2019).
112. Von Kummer, R., Bourquain, H., Bastianello, S., Bozzao, L., Manelfe, C., Meier, D. & Hacke, W. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* **219**, 95–100 (2001).
 113. Von Kummer, R., Meyding-Lamade, U., Forsting, M., Rosin, L., Rieke, K., Hacke, W. & Sartor, K. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *American Journal of Neuroradiology* **15**, 9–15 (1994).
 114. Weir, N. U., Pexman, J. H. W., Hill, M. D. & Buchan, A. M. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? *Neurology* **67**, 516–518 (2006).
 115. Whalin, M. K., Halenda, K., Haussen, D. C., Rebello, L. C., Frankel, M. R., Gershon, R. Y. & Nogueira, R. G. Even small decreases in blood pressure during conscious sedation affect clinical outcome after stroke thrombectomy: an analysis of hemodynamic thresholds. *American Journal of Neuroradiology* **38**, 294–298 (2017).
 116. Williams, I. M., Picton, A. J., Hardy, S. C., Mortimer, A. J. & McCollum, C. N. Cerebral hypoxia detected by near infrared spectroscopy. *Anaesthesia* **49**, 762–766 (1994).
 117. Williams, I. M., Picton, A., Farrell, A., Mead, G. E., Mortimer, A. J. & McCollum, C. N. Light-reflective cerebral oximetry and jugular bulb venous oxygen saturation during carotid endarterectomy. *British Journal of Surgery* **81**, 1291–1295 (1994).
 118. Wolf, T., Lindauer, U., Reuter, U., Back, T., Villringer, A., Einhüpl, K. & Dirnagl, U. Noninvasive near infrared spectroscopy monitoring of regional cerebral blood oxygenation changes during peri-infarct depolarizations in focal cerebral ischemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **17**, 950–954 (1997).

119. Wray, S., Cope, M., Delpy, D. T., Wyatt, J. S. & Reynolds, E. O. R. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics* **933**, 184–192 (1988).
120. Wyatt, J. S., Delpy, D. T., Cope, M., Wray, S. & Reynolds, E. O. R. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *The Lancet* **328**, 1063–1066 (1986).
121. Yao, F.-S. F., Tseng, C.-C., Yu, J. & Herman, N. Relationship between ETCO₂ and Cerebral Oxygen Saturation. *Anesthesiology- Philadelphia then hagerstown-* **93**, A320–A320 (2000).
122. Yoo, A., Simonsen, C., Prabhakaran, S., Chaudhry, Z., Issa, M., Fugate, J., Linfante, I., Kallmes, D., Dabus, G. & Zaidat, O. Refining Angiographic Biomarkers of Reperfusion Modified TICI Is Superior to TIMI for Predicting Clinical Outcomes After Intra-arterial Therapy. *Stroke* **44** (2013).
123. Zheng, F., Sheinberg, R., Yee, M. S., Ono, M., Zheng, Y. & Hogue, C. W. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients and neurologic outcomes: a systematic review. *Anesthesia and analgesia* **116** (2013).

7 ANHANG

7.1 National Institutes of Health Stroke Scale

Tabelle 9: NIHSS: Die Summe der Werte entspricht maximal 42 Punkten. Modifiziert nach [14].

Item	Bewertung	
Vigilanz	0 = wach 1 = somnolent	2 = stuporös 3 = komatös
Orientierung - Alter? Monat?	0 = beide Antworten richtig 1 = eine Antwort richtig	2 = keine Antwort richtig
Augen öffnen / schließen	0 = beide Aufforderungen korrekt befolgt 1 = eine Aufforderung korrekt befolgt	2 = keine Aufforderung korrekt befolgt
Blickwendung	0 = normal 1 = partielle Parese	2 = forcierte Deviation
Gesichtsfeld	0 = normal 1 = partielle Hemianopsie	2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie oder Blindheit
Fazialisparese	0 = normal 1 = geringe Asymmetrie	2 = partielle faziale Parese 3 = komplette faziale Parese
Armmotorik	0 = kein Absinken 1 = Absinken in 10 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich	3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie
Beinmotorik	0 = kein Absinken 1 = Absinken in 5 Sekunden 2 = sinkt auf Unterlage, Anheben möglich	3 = kein Anheben gegen Schwerkraft 4 = Plegie
Extremitätenataxie	0 = normal 1 = in einer Extremität	2 = in zwei oder mehr Extremitäten
Sensibilitätsstörung	0 = normal 1 = partieller Sensibilitätsverlust	2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust
Sprache	0 = keine Aphasie 1 = Einschränkung von Wortflüssigkeit/Verständnis	2 = schwere Aphasie, fragmentierter Ausdruck 3 = globale Aphasie oder stumm
Sprechen	0 = normal 1 = verwaschen, aber verständlich	2 = unverständlich oder stumm
Neglect	0 = normal 1 = partieller halbseitiger Neglect (unimodal)	2 = kompletter halbseitiger Neglect (multimodal)

7.2 Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. med. André Kemmling
Institut für Neuroradiologie

im Hause

nachrichtlich:
Ethik-Kommission ÄK Hamburg, Fax: 040/202299-410

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 46 39
Fax: +49 451 500 30 26
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 15-113
Datum: 23. April 2015

Antrag an die Ethik-Kommission vom 14. April 2015

Antragsteller: Herr Dr. Kemmling

Retrospektive Auswertung von CT- und MRT-Datensätzen zur Entwicklung eines Prädiktionsmodells bei Schlaganfallpatienten

Sehr geehrter Herr Dr. Kemmling,

am 23. April 2015 habe ich mich mit der o.g. Studie befasst.

Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Ihr Anschreiben vom 20. April 2015 mit Studienprotokoll, Datenerfassungsbogen und Einwilligungserklärung
- Projektbeschreibung vom 19. April 2012, zustimmendes Ethikvotum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vom 04. Juli 2013

Die Ethik-Kommission schließt sich dem o.g. positiven Votum an, soweit es die retrospektive Auswertung bereits vorliegender, anonymisierter Daten (ca N=50 Patienten) betrifft.

Gegen das von Ihnen geschilderte Vorgehen einer zusätzlichen prospektiven Sammlung von Patientendaten (ca 150 Patienten), für deren wissenschaftliche Auswertung eine Einwilligung eingeholt wird, bestehen nach der Berücksichtigung des folgenden Hinweises keine Bedenken:

Sobald die Daten – wie von Ihnen in der Einverständniserklärung beschrieben - anonymisiert sind, kann keine Löschung der gesammelten Daten mehr vorgenommen werden. Der letzte Satz der Einverständniserklärung spricht jedoch davon, dass eine Löschung „jederzeit“ möglich wäre. Dies ist zu korrigieren.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

7.3 Einverständniserklärung



Einverständniserklärung zur Datenerfassung

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten im Rahmen des im Folgenden aufgeführten Projekts verwendet werden dürfen.

Projekt: „Retrospektive Auswertung von CT- und MRT-Datensätzen zur Entwicklung eines Prädiktionsmodells bei Schlaganfallpatienten“

Projektleiter: Dr. med. André Kemmling
Oberarzt Institut für Neuroradiologie,
Ratzeburger Allee 160, Zentralklinikum (Haus 40), 23538 Lübeck
Telefon: 0451 500-5920
Telefax: 0451 500-6443
E-Mail: andre.kemmling@uksh.de

Zu den Daten gehören Alter, Geschlecht, radiologische Bilddaten (CT und MRT), neurologisch erfasste Daten und Vitalparameter die im Rahmen der Narkose angefallen sind.

Die Daten werden in anonymisierter Form elektronisch gespeichert und ausgewertet. Das heißt, die personenbezogenen Daten werden so verändert, dass sie nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten Person zugeordnet werden können. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Widerruf der Zustimmung zur Datenverwendung:

Ich kann bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung, ohne Angabe von Gründen, die Zustimmung zur Datenverwendung widerrufen, ohne dass dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu meiner behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen.

Lübeck, den _____

Name, Vorname: _____

Unterschrift _____

Einverständniserklärung zur Datenerfassung

Als gesetzlicher Betreuer von Studienteilnehmer _____ bin ich damit einverstanden, dass die Daten im Rahmen des im Folgenden aufgeführten Projekts verwendet werden dürfen.

Projekt: „Retrospektive Auswertung von CT- und MRT-Datensätzen zur Entwicklung eines Prädiktionsmodells bei Schlaganfallpatienten“

Projektleiter: Dr. med. André Kemmling
Oberarzt Institut für Neuroradiologie,
Ratzeburger Allee 160, Zentralklinikum (Haus 40), 23538 Lübeck
Telefon: 0451 500-5920; E-Mail: andre.kemmling@uksh.de

Zu den Daten gehören Alter, Geschlecht, radiologische Bilddaten (CT und MRT), neurologisch erfasste Daten und Vitalparameter die im Rahmen der Narkose angefallen sind.

Die Daten werden in anonymisierter Form elektronisch gespeichert und ausgewertet. Das heißt, die personenbezogenen Daten werden so verändert, dass sie nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten Person zugeordnet werden können. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Widerruf der Zustimmung zur Datenverwendung:

Bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung kann ohne Angabe von Gründen, die Zustimmung zur Datenverwendung widerrufen werden, ohne dass dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder das Verhältnis zur behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen.

Patient: Name, Vorname : _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Gesetzlicher Betreuer: Name, Vorname : _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Lübeck, den _____

Unterschrift gesetzlicher Betreuer: _____

Einverständniserklärung zur Datenerfassung

Als Bevollmächtigter von Studienteilnehmer _____ bin ich damit einverstanden, dass die Daten im Rahmen des im Folgenden aufgeführten Projekts verwendet werden dürfen.

Projekt: „Retrospektive Auswertung von CT- und MRT-Datensätzen zur Entwicklung eines Prädiktionsmodells bei Schlaganfallpatienten“

Projektleiter: Dr. med. André Kemmling
Oberarzt Institut für Neuroradiologie,
Ratzeburger Allee 160, Zentralklinikum (Haus 40), 23538 Lübeck
Telefon: 0451 500-5920; E-Mail: andre.kemmling@uksh.de

Zu den Daten gehören Alter, Geschlecht, radiologische Bilddaten (CT und MRT), neurologisch erfasste Daten und Vitalparameter die im Rahmen der Narkose angefallen sind.

Die Daten werden in anonymisierter Form elektronisch gespeichert und ausgewertet. Das heißt, die personenbezogenen Daten werden so verändert, dass sie nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten Person zugeordnet werden können. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Widerruf der Zustimmung zur Datenverwendung:

Bis zum Zeitpunkt der Anonymisierung kann ohne Angabe von Gründen, die Zustimmung zur Datenverwendung widerrufen werden, ohne dass dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder das Verhältnis zur behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen.

Patient: Name, Vorname : _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Bevollmächtigter: Name, Vorname : _____

Geburtsdatum: _____

Telefonnummer: _____

Lübeck, den _____

Unterschrift Bevollmächtigter: _____

7.4 Protokoll Akuttherapie Schlaganfall am UKSH, Campus Lübeck



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Protokoll Akuttherapie Schlaganfall, Klinik für Neurologie, Campus Lübeck (zusätzlich umseitige SOP entlang des jeweiligen Pfades abhaken!)

Ratzeburger Allee 160 – 23537 Lübeck – Tel. (0451) 500-0 – www.uk-sh.de

Patientendaten oder Aufkleber

Symptom onset	Datum	Uhrzeit
<input type="checkbox"/> genau bekannt <input type="checkbox"/> last well seen <input type="checkbox"/> abgeschätzt		
Eintreffen in Klinik		
CCT		
Lysebeginn		
Leistenpunktion		
Reperfusion		

Anamnese: _____

Befund : _____

Vigilanz wach = 0 benommen = 1 sommolent/soporös = 2 komatös = 3 Orientierung Alter und Monat = 0 nur eines = 1 keines = 2 Kooperation öffnet / schließt Augen + nicht paretische Hand = 0 nur eines = 1 keines = 2 Blickwendungen normal = 0 partielle Blickparese = 1 komplette Blickparese = 2 SUMME 1	Gesichtsfelder unauffällig = 0 nicht beurteilbar = 0 partielle Hemianopsie = 1 komplette Hemianopsie = 2 Facialisparese keine = 0 diskret = 1 partiell = 2 komplett = 3 linker Arm kein Absinken = 0 Amputation = 0 Gelenksteife = 0 Absinken = 1 gegen Schwerkraft = 2 kein Anheben = 3 keine Bewegung = 4 SUMME 2	rechter Arm siehe linker Arm linkes Bein kein Absinken = 0 Amputation = 0 Gelenksteife = 0 Absinken = 1 gegen Schwerkraft = 2 kein Anheben = 3 keine Bewegung = 4 rechtes Bein siehe linkes Bein Extremitätenataxie keine = 0 paresebedingt = 0 nicht beurteilbar = 0 in einer Extremität = 1 in zwei Extremitäten = 2 SUMME 3	Sensibilitätsstörung keine = 0 partiell = 1 komplett = 2 Aphasie keine = 0 leicht = 1 schwer = 2 stumm = 3 Dysarthrie keine = 0 leicht/mäßig = 1 unverständlich = 2 Neglect kein = 0 partiell = 1 komplett = 2 SUMME 4
NIHSS ges. (SUMME 1-4) <input type="text"/>	NIHSS bei analgosediertem / komatösem Pat. = 36 Punkte		

Befund CCT: _____

Kontraindikationen (Informationslage bei Indikationsstellung)

	Ja	Nein		Ja	Nein
Dabigatraninnahme PLUS Thrombinzeit erhöht			akute Pankreatitis		
Rivaroxaban/Apixabaneinnahme PLUS Anti-Xa-Akt. erhöht			fortgeschrittenes Malignom		
Infarkt, schweres SHT oder NCh-OP < 3 Monate			klinische Zeichen Gerinnungsstörung		
GI- oder urogenitale Blutung < 3 Wo			rasche klinische Besserung		
große OP / schweres Trauma < 2 Wo			fixierter RR > 185 mmHg syst.		
Entbindung / Wochenbett			fixierter RR > 110 mmHg diast.		
V.a. bakterielle Endokarditis / Perikarditis			intrakranielle Blutung im CCT		
akutes Abdomen			ausged. Hypodensität im MCA Gebiet ASPECT < 6		
schwere Lebererkrankung			fixierter BZ < 50mg/dl oder >400mg/dl		
Ösophagusvarizen			Thrombozyten < 100 od. INR > 1,7 od. PTT > 50s		
akute GI-Ulzera			Anmerkung: Lyse bei Dissektion einer hirnversorgenden Arterie möglich, bei intrakranieller Dissektion zuvor SAB Ausschluss		

Lyse durchgeführt Ja Nein

Begründung falls KEINE Lyse: _____

Thrombektomie primär oder im Anschluss? Ja Nein

Begründung falls KEINE Thrombektomie: _____

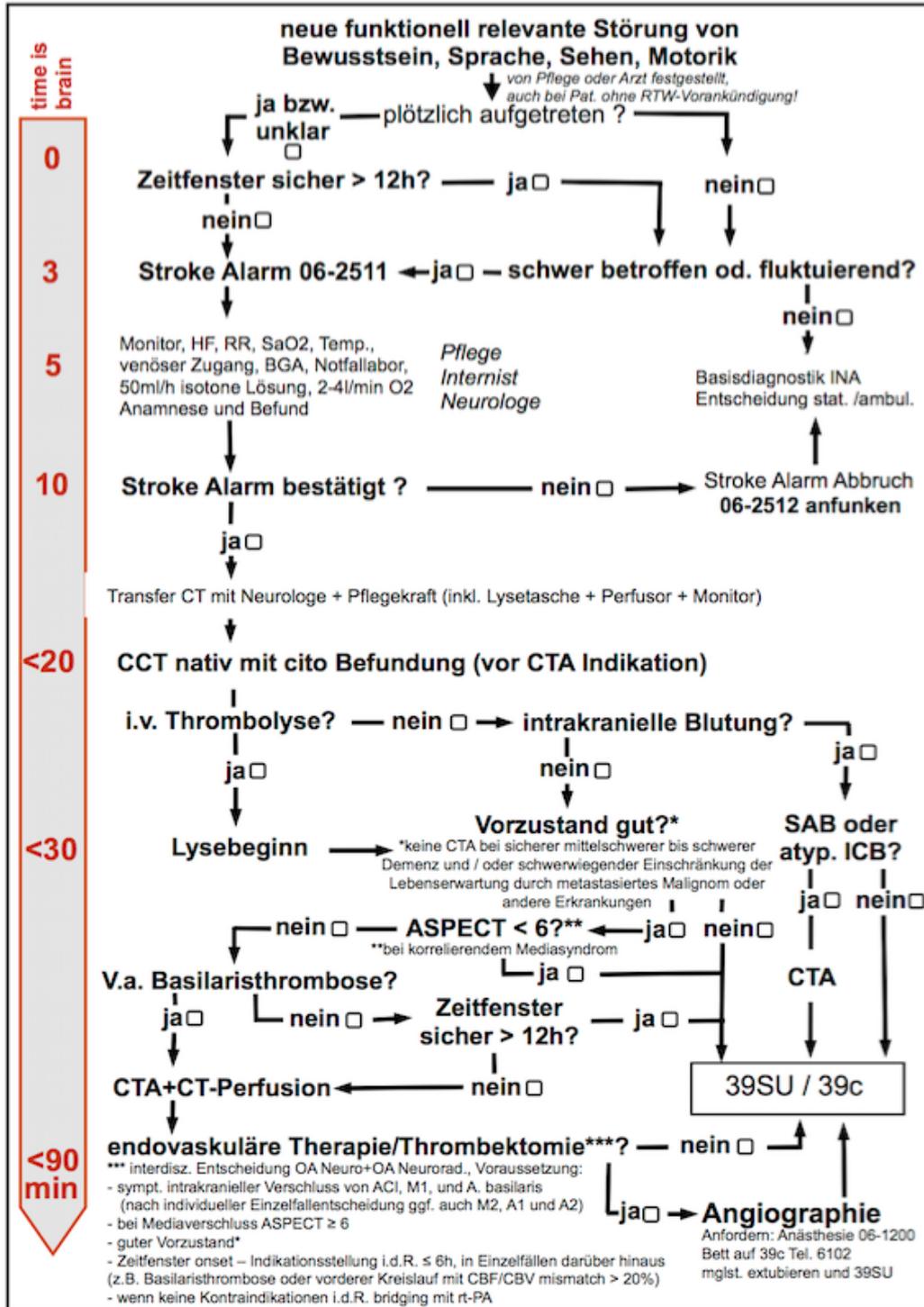
rt-PA Dosierung = 0,9mg rt-PA / kg KG (max. 90 mg), 10% als Bolus, den Rest über 1h i.v.

Gewicht	Gesamtdosis	Bolus	Infusion (pro h i.v.)	Gewicht	Gesamtdosis	Bolus	Infusion (pro h i.v.)
50 kg	45 mg = ml	4,5 mg = ml	40,5 mg = ml	80 kg	72 mg = ml	7,2 mg = ml	64,8 mg = ml
55 kg	50 mg = ml	5,0 mg = ml	44,6 mg = ml	85 kg	77 mg = ml	7,7 mg = ml	68,9 mg = ml
60 kg	54 mg = ml	5,4 mg = ml	48,6 mg = ml	90 kg	81 mg = ml	8,1 mg = ml	72,9 mg = ml
65 kg	59 mg = ml	5,9 mg = ml	52,7 mg = ml	95 kg	86 mg = ml	8,6 mg = ml	77,0 mg = ml
70 kg	63 mg = ml	6,3 mg = ml	56,7 mg = ml	100 kg	90 mg = ml	9,0 mg = ml	81,0 mg = ml
75 kg	68 mg = ml	6,8 mg = ml	60,8 mg = ml	>100 kg	90 mg = ml	9,0 mg = ml	81,0 mg = ml

Arzt (Indikation): _____

Unterschrift: _____

Zeitliche Verzögerung im Ablauf? nein Stroke Alarm Auslösung EKG i.v. Zugang CT nicht frei
 andere: _____



8 DANKSAGUNG

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei den Menschen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere danke ich der Direktion der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität zu Lübeck, Frau Prof. Dr. med. Carla Nau, für die Möglichkeit, meine Arbeit in ihrer Klinik anzufertigen zu dürfen, sowie Herrn Prof. Dr. Thomas F. Münte aus der Klinik für Neurologie und Herrn Prof. Dr. Peter Schramm aus der Klinik für Neuroradiologie dafür, dass ich meine Daten in ihrer Klinik erheben durfte.

Einen ganz besonderen Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Heringlake und meinem Betreuer Herrn Dr. Holger Maurer für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die großartige Unterstützung während der Durchführung der Studie. Sie standen mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. André Kemmling für die Hilfe bei der neuroradiologischen Befundung.

Des Weiteren danke ich den Stationen 39c und der Stroke Unit für die gute Zusammenarbeit, sowie natürlich allen Patienten für die freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Natürlich möchte ich auch meiner Familie danken, die mir nicht nur während meiner Dissertation, sondern während meiner gesamten Schul- und Studienzeit den Rücken gestärkt hat. Ohne Euren Rückhalt, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.