

**Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Mirko Pham

Relevanz lokaler Blutgasparameter innerhalb des zerebralen

Kollateralkreislaufs während akuter zerebraler Ischämie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jörn Feick

aus Berlin

Würzburg, November 2023



Referent bzw. Referentin:

Prof. Dr. Mirko Pham

Korreferent bzw. Korreferentin:

Prof. Dr. Michael Schuhmann

Dekan:

Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2024

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern

Präambel

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Der ischämische Schlaganfall: Definition, Klinik, Bedeutung, Ätiologie und Pathophysiologie.....	1
1.2 Evidenzbasierte akute rekanalisierende Therapie.....	4
1.3 Experimentelle lokal ischämische Säure-Basen- und Ionenveränderungen während eines Großgefäßverschlusses	7
1.4 Bildgebende computertomografische Surrogat Marker der lokal ischämischen Säure-Basen- und Ionenveränderungen.....	11
1.5 Wissenschaftliche Problemstellung und Fragestellungen der Arbeit	13
2. Material und Methoden	16
2.1 Ethikvotum.....	16
2.2 Studiendesign und Studiendurchführung	17
2.3 Prospektive klinische und bildgebende Einschluss- und Ausschlusskriterien	17
2.4 Diagnostisches Vorgehen am Universitätsklinikum Würzburg (UKW)	19
2.5 Nicht-invasive Bildgebung.....	20
2.6 Endovaskuläres Prozedere und Gewinnung von arteriellen Blutgasproben ..	22
2.7 Blutgasanalyse (BGA)	28
2.7.1 Bearbeitung und automatisierte patientennahe on-side Messungen der entnommenen Blutgasproben	28
2.7.2 Technischer Hintergrund und Funktionsweise des RAPIDpoint Systems der Serie 405	30
2.7.3 Qualitätssichernde Maßnahmen und automatisierte Kalibrierung des RAPIDpointsystems der Serie 405.....	36
2.8 Datenerhebung.....	36
2.9 Statistische Auswertung.....	40
3. Ergebnisse.....	41
3.1 Deskriptive Darstellung der Patientenkohorte	41

3.2	Hauptpatientencharakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs	43
3.3	Arterielle Blutgasanalyse in der lokal ischämischen und systemischen Makrozirkulation im Vergleich zum Normbereich	48
3.4	Intraindividueller Vergleich und grafische Darstellung der Parameter des Säure-Basen-Status, der Elektrolyte und der CO-Oxymetrie der ischämischen und systemischen Zirkulation	50
3.5	Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und der Ischämiedauer.....	58
3.6	Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und dem Infarktausmaß vor und nach mechanischer Rekanalisation	59
3.7	Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und der Zunahme des Infarktausmaßes	63
3.8	Assoziation zwischen den ischämischen Parametern des Säure-Basen-Haushaltes, der Elektrolyte und des klinischen Schweregrades vor und nach der Intervention	65
4.	Diskussion	66
4.1	Ergebnisse und Methodik im Kontext des aktuellen Standes der Wissenschaft	67
4.1.1	Diskussion der demografischen, klinischen und (neuro-)radiologischen Hauptpatientencharakteristika.....	67
4.1.2	Interpretation der arteriellen lokal ischämischen BGA-Parameter während eines LVO.....	71
4.1.3	Zusammenhang zwischen lokal ischämischen Parametern und Dauer der Ischämie während eines LVO	79
4.1.4	Veränderungen der intra-arteriellen lokal ischämischen Ionenkonzentration und deren Einfluss auf die Infarktprogression in der Computertomografie	82
4.1.5	Veränderungen der intra-arteriellen lokal ischämischen BGA-Parameter und deren Einfluss auf den klinischen Schweregrad nach der Rekanalisation	87
4.2	Limitationen	89
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick	91

5.	Zusammenfassung	92
6.	Literaturverzeichnis	93
I.	Abkürzungsverzeichnis	
II.	Abbildungsverzeichnis	
III.	Tabellenverzeichnis	
IV.	Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Der ischämische Schlaganfall: Definition, Klinik, Bedeutung, Ätiologie und Pathophysiologie

Der ischämische Schlaganfall (*engl.* ischemic stroke) beschreibt ein akut einsetzendes, fokales oder globales- neurologisches Defizit als Folge einer regionalen Durchblutungsstörung des Gehirns (1,2). In Abhängigkeit von der topografischen Lokalisation des Gefäßverschlusses kann der Patient verschiedene, anhaltende neurologische Ausfallsymptome entwickeln (3,4) z.B. Okulomotorikstörung, Fazialisparese, halbseitige Parese, Ataxie, Hypästhesie, Aphasie und/oder Neglect. Der neurologische Schweregrad wird dabei mit Hilfe der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) erhoben. Maximal können die Patienten 42 Punkte erhalten, eine niedrige Punktzahl bedeutet ein milderes Defizit (5,6). Da das Schlaganfallsyndrom eine primär klinische Diagnose darstellt (7), müssen weitere Differenzialdiagnosen abgegrenzt werden, die als stroke-like mimics bezeichnet werden: z.B. akute Hypoglykämie, Aura einer Migräne, fokaler epileptischer Anfall mit Todd-Parese, peripher-vestibuläre Funktionsstörung, entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und dissoziative Störungen (8–10).

Das globale Lebenszeitrisiko einen Schlaganfall zu erleiden beträgt etwa 25% für beide Geschlechter mit regionalen Unterschieden (11). In Deutschland ereignen sich Schätzungen zufolge etwa 270 000 Schlaganfälle pro Jahr (12). In den Vereinigten Staaten sind jährlich etwa 800 000 Menschen von einem ischämischen Schlaganfall betroffen (13). Gekennzeichnet ist der ischämische Schlaganfall durch eine deutliche altersabhängige Inzidenz. In Europa ist über die Hälfte der Schlaganfallpatienten älter als 73 Jahre (14). Vor dem demografischen Hintergrund der zunehmenden Lebenserwartung, wobei der Anteil der über 80-jährigen sich in den nächsten Jahrzehnten in Europa und den Vereinigten Staaten verdoppeln wird, steigt die Neuerkrankungsrate voraussichtlich weiter und ist mit großen Herausforderungen für die nationalen Gesundheitssysteme verbunden (15). Insgesamt nimmt in den Ländern mit einem hohen Einkommen die altersstandardisierte Inzidenzrate und Mortalität ab, währenddessen etwa 70% der Schlaganfälle in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen auftreten (16,17). Im Jahr 2019 war der Schlaganfall weltweit an zweiter Stelle der disability-adjusted life years (DALY) oder auch disease-adjusted life years (deutsch verlorene gesunde Lebensjahre) in der Gruppe der 50- bis 74-jährigen und der älter als 74-jährigen (18). Weltweit ist er somit ein wesentlicher Grund für erworbene

dauerhafte Behinderung und Pflegebedürftigkeit (19). In der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020 sind insgesamt 14 879 Sterbefälle auf den ischämischen Schlaganfall (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10): I63) zurückzuführen (20). Etwa 15% der Männer und 20% der Frauen versterben innerhalb der ersten 30 Tage nach einem Schlaganfall (21). Zusammenfassend spielt der Schlaganfall eine relevante Rolle für Morbidität, Mortalität, Letalität und Lebensqualität weltweit (19).

Der ischämische Schlaganfall ist für bis zu 85% aller Schlaganfälle verantwortlich (22,23). Klinisch nicht verlässlich genug von einem Schlaganfall ischämischer Genese zu unterscheiden ist der hämorrhagische Schlaganfall, bei dem sich das neurologische Defizit auf dem Boden einer intrazerebralen, subduralen, epiduralen oder subarachnoidalen Blutung manifestiert. Der Ausschluss einer intrazerebralen Blutung erfordert daher eine Bildgebung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) (24). Ätiologisch lassen sich die ischämischen Schlaganfälle in 5 Subtypen nach der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation einordnen (25). Anhand dieser Klassifikation wird ein ischämischer Schlaganfall seiner Ätiologie entsprechend in makroangiopathisch (atherosklerotisch, arterioarteriell embolisch), kardial embolisch, mikroangiopathisch (lakunär) sowie durch seltene (Dissektionen, Vaskulitis, spezifische hereditäre Angiopathien), unklar/kryptogen bzw. durch mehrere Ursachen bedingt, eingeteilt. Nach dem German- Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET) wird der ischämische Schlaganfall am häufigsten durch einen kardial embolischen Verschluss einer großen Hirnarterie hervorgerufen (26). Diese thromboembolischen Großgefäßverschlüsse (*engl.* large-vessel occlusion, LVO) bedingen etwa ein Drittel aller ischämischen Schlaganfälle (27) und sind mit einem ungünstigerem klinischen Verlauf als die anderen Subtypen assoziiert (22).

Pathophysiologisch differenziert man bei der zerebralen Ischämie die globale von der fokalen Manifestation (28,29). Die globale Hirnischämie liegt nach einem refraktären Herz-Kreislauf-Stillstand kardialer oder nichtkardialer Genese vor und betrifft alle Gefäßterritorien des Circulus arteriosus Willisii. Im Gegensatz dazu sind bei der fokalen Ischämie einzelne Gefäßversorgungsgebiete betroffen. Dies entspricht dem klinischen Schlaganfallmodell in der humanen Situation. Die fokale Einschränkung der Hirndurchblutung resultiert aus einer permanenten oder transienten Einschränkung des Blutflusses (30). Eine Abnahme des zerebralen Blutflusses (CBF) führt zu einer Störung

der Funktion, des Metabolismus des ZNS und zu einer Schädigung zellulärer Elemente der neurovaskulären Einheit, welche sich aus Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen, Ependym- und Endothelzellen zusammensetzt (31). Dieses System kontrolliert auch umgekehrt den CBF und moduliert die Hämodynamik der Mikro- und Makrozirkulation (32).

Bereits wenige Sekunden nach lokaler Mangelversorgung mit Glukose (Glu), dem Hauptenergieträger des Gehirns, und Sauerstoff (O_2) treten neurologische Funktionsstörungen auf (33). Dabei wird der Energiebedarf einer Hirnzelle, der benötigt wird um die Funktion einer Zelle aufrechtzuerhalten, als Bereitschaftsumsatz definiert und der Energiebedarf, der die Zellstruktur erhält, als Erhaltungsumsatz (34). Der lokale Blutfluss ist im Zentrum und der Peripherie der Ischämie unterschiedlich (35). Im Zentrum der Ischämie (Infarktkern) wird der Schwellenwert der Durchblutung von weniger als $10\text{ml pro } 100\text{g Hirngewebe pro Minute (ml/100g}^{-1}\text{min}^{-1})$ unterschritten mit nachfolgender anoxischer Zelldepolarisation und nekrotischem Nervenzelluntergang (36). Die umgebende Peripherie (Penumbra) mit einem CBF unter $20\text{ml/100g}^{-1}\text{min}^{-1}$ erhält den Strukturstoffwechsel der Neuronen, der Funktionsstoffwechsel ist allerdings gestört (35,37). Abhängig vom Ausmaß und der Dauer der Minderdurchblutung des residuellen CBF dehnt sich der Infarktkern in die Penumbra aus (38,39). Die Zellstruktur bleibt so lange intakt, bis die intrazellulären Adenosintriphosphat (ATP)-Reserven den Energieumsatz zur Erhaltung des Ruhemembranpotentials bzw. der Ionengradienten aufrechterhalten können.

Die komplexe, molekulare und zelluläre Pathophysiologie des Schlaganfalls, die zum ischämischen Zelltod beiträgt, umfasst teils zeitgleich ablaufende Prozesse, welche als ischämische Kaskade bekannt sind (40,41): Die Hypoxie bedingte Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase (Na^+/K^+ -ATPase) resultiert in einem intrazellulären Anstieg der Konzentration von Natrium (Na^+) und extrazellulären Anstieg von Kalium (K^+) (42). Die Depolarisation von Zellmembranen erhöht postsynaptisch die extrazelluläre Konzentration des exzitatorischen Transmitters Glutamat (43), welcher sich an den neuronalen N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor-Kanalkomplex bindet und einen intrazellulären Anstieg der Kalzium (Ca^{2+})- Konzentration verursacht (44). Dieser Ca^{2+} -Einwärtsstrom führt nachfolgend zur vermehrten Aktivierung proinflammatorischer intrazellulärer Signalwege und Bildung von Transkriptionsfaktoren wie Nuclear factor kappa B (NF-kB), Stickstoffmonoxid-Synthasen (nNOS) (45), reaktive Sauerstoffspezies (*engl.* reactive oxygen species, ROS) (46), der Freisetzung von proinflammatorischen

Zytokinen wie Tumornekrosefaktor (TNF) - α oder Interleukin (IL)-1 β (33,47), sowie speziell auch Immunzellinfiltration und -aktivität (48,49). Neben den per-ischämischen intraparenchymalen Vorgängen wird eine intraluminale Entzündungsreaktion ausgelöst (49–51). Unsere Arbeitsgruppe konnte das perokklusive makrovaskuläre Einwandern von im Blut zirkulierenden Leukozyten mit Dominanz der Neutrophilen Granulozyten über retrograde Kollateralkreisläufe in das lokal ischämische Makromilieu im Menschen zeigen (52,53). Es werden damage-associated molecular patterns (DAMPs) aus Thrombozyten und Neutrophilen Granulozyten freigesetzt und angeborene Zellen der Immunabwehr aktiviert (54,55).

Als Resultat dieser pathophysiologischen Abfolge resultiert eine gestörte Proteinbiosynthese, Apoptose (56) und Nekrose (57) von Neuronen und Gliazellen mit einem irreversibel geschädigten Infarktkern (*engl.* ischemic core), welcher von einer reversibel funktionseingeschränkten Randzone umgeben wird, der sogenannten ischämischen Penumbra (lat. Halbschatten). Für die akute Behandlung eines arteriellen Gefäßverschlusses ist diese perifokale, dysfunktionale Penumbra eine interessante Zielregion, da hier therapeutisch relevantes, vom Untergang bedrohtes Hirnparenchym bei rechtzeitiger Reperfusion potentiell gerettet und sich erholen kann (58).

1.2 Evidenzbasierte akute rekanalisierende Therapie

Die Akuttherapie der Gefäßverschlusserkrankung beinhaltet das Grundprinzip der zeitnahen Wiedereröffnung bzw. Rekanalisation des verschlossenen proximalen intrakraniellen Gefäßes, um die Wiederherstellung des zerebralen Blutflusses zu gewährleisten (1,2,59). Die Rekanalisation verbessert den Zell- und Energiestoffwechsel und ermöglicht eine Reperfusion des Risikogewebes innerhalb der Penumbra (13). Neuroprotektive Therapieverfahren konnten in klinischen Studien bisher keine Wirksamkeit nachweisen (60). Sie bieten aber für die Zukunft vielversprechende adjuvante Therapieansätze (61), was durch die Einführung der endovaskulären Behandlung und Rekanalisationsraten bis 90% erklärt werden könnte, durch die ein neuroprotektiver Wirkstoff besser ins ischämische Areal gelangt (62) oder durch die Rekanalisation bessere Wirkvoraussetzungen bestehen, auch unabhängig von lokaler Pharmakokinetik.

Als kausale, evidenzbasierte Therapie eines Großgefäßverschlusses gilt die intraarterielle mechanische endovaskuläre Thrombektomie (EVT) als alleiniger Ansatz

oder in Kombination mit der medikamentösen intravenösen (i.v.) systemischen Thrombolyse (2). Die kombinierte medikamentöse und endovaskuläre Behandlung erfolgt in einem Zentrum mit einer zertifizierten Schlaganfall-Spezialstation [*engl.* Stroke-Unit (SU)] (63), da im Vergleich zur Versorgung auf einer Normalstation die Schlaganfallpatienten hinsichtlich funktioneller Outcome Parameter z.B. Letalität oder der Wahrscheinlichkeit von Tod oder stationärer Pflege profitieren (64,65). Nach den Zertifizierungskriterien der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe sind aktuell bundesweit 336 SU registriert (66), auf der ein interdisziplinäres und sektorübergreifendes spezialisiertes Team die Versorgung und Überwachung der Schlaganfallpatienten flächendeckend sicherstellt (67). Dabei realisieren die überregionalen Stroke-Units jederzeit die endovaskuläre Akutbehandlung von Großgefäßverschlüssen.

Die randomisierte, plazebokontrollierte multizentrische Studie des National Institute of Neurologic Disorders (NINDS) und der Stroke rt-PA Stroke Study Group konnte 1995 erstmals ein verbessertes klinisches Ergebnis der systemischen Thrombolysetherapie mit dem i.v. applizierten rekombinanten Gewebefibrinolyseaktivator (rt-PA, Alteplase) innerhalb eines 3 Stunden Zeitfensters nach Symptombeginn nachweisen (68). Die Behandlung mit Alteplase war der Plazebo-Behandlung im Hinblick auf die funktionelle Unabhängigkeit (bewertet anhand der modifizierten Rankin Scale (mRS) von 0 bis 2 nach 90 Tagen) überlegen (39% vs. 26%). Das Zeitfenster erweiterte sich auf 4,5 Stunden nach Auftreten der Symptome mit der randomisierten, plazebokontrollierten European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS-III) Multizenterstudie (69,70). Ein neuer therapeutischer Ansatz ist nun die Erweiterung der Indikationsstellung für eine Thrombolyse mit Alteplase bei unklarem Symptombeginn auf der Grundlage einer Mismatchbildung in der Kernspintomografie. Das Mismatch basiert auf einem frischen Infarktnachweis mittels diffusionsgewichteter Sequenz (DWI) und korrelierend fehlender Hyperintensität in der Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenz als zeitlichen Biomarker für den Beginn einer Ischämie von weniger als 3 Stunden (71). Die prospektive, plazebokontrollierte Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke (WAKE-UP) Studie zeigte bei Patienten mit einem im Schlaf aufgetretenen Schlaganfall (wake-up-stroke), dass die intravenöse Thrombolyse auf der Basis eines DWI-FLAIR-Mismatch sicher durchgeführt werden kann. Die Auswertung ergab, dass Patienten mit einem Zeitfenster innerhalb von 4,5 Stunden mit einer Spezifität von 0,78 und einem positiven prädiktiven Wert von 0,83 erkannt werden konnten (72). In der randomisierten, plazebokontrollierten und multizentrischen

Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND)-Studie wurde der klinische Nutzen der Thrombolysen bei Patienten mit einem Symptombeginn zwischen 4,5 und 9,0 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls oder beim Erwachen nachgewiesen, wenn eine erweiterte Perfusionbildung im CT Hinweise auf rettbares Penumbrawebe zeigte (73). Eine Metaanalyse bestätigte diese Ergebnisse für ein Therapiezeitfenster jenseits der 4,5 Stunden, wenn selektierte Patienten mit einer erweiterten Bildgebung behandelt werden (74). Die systemische intravenöse Lysetherapie geht jedoch mit (relativen und absoluten) Kontraindikationen bzw. Ausschlusskriterien und Nebenwirkungen einher (75). Der klinische Nutzen ist zeitabhängig, die Effektivität von rt-PA nimmt ab, je länger sich der Therapiebeginn verzögert (76,77). Bei langstreckigen Großgefäßverschlüssen ist die therapeutische Wirksamkeit der i.v. Lyse gering (78). Riedel et al. fanden eine Rekanalisationsrate von 1% bei einer Länge des Thrombus über 8mm (79).

Ein wesentlicher Durchbruch und Fortschritt war daraufhin die Entwicklung der interventionellen endovaskulären Schlaganfallbehandlung und Etablierung der intraarteriellen Thrombolysen (80). Die publizierten Studien in den Jahren 2015 [Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN) (81), Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) (82), Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large-Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset (REVASCAT) (83), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) (84), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial trial (EXTEND IA)] (85), 2016 [Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (THRACE)] (86) und 2017 [The Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation (PISTE) (87) und The Endovascular Acute Stroke Intervention (EASI) (88)] konnten ein signifikant klinisch besseres Behandlungsergebnis (bewertet anhand eines mRS ≤ 2 nach 90 Tagen) der endovaskulären Stent-Retriever Behandlung in Kombination mit rt-PA im Vergleich zur alleinigen i.v. Standardlysetherapie innerhalb eines Zeitfensters von maximal 6 Stunden [Ausnahme REVASCAT und ESCAPE (erweitertes Zeitfenster bis 12 Stunden)], einem relevanten klinischen Defizit (NIHSS > 5 , Ausnahme MR CLEAN > 2) und einem Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) > 5 zeigen. MR CLEAN, SWIFT PRIME und EXTEND IA schlossen Patienten mit einem Zeitfenster bis

zu sechs Stunden nach Symptombeginn ein, die ESCAPE Studie bis 12 Stunden. Die zusammenfassende Metaanalyse der „big five trials“ der HERMES (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials) Gruppe fand eine number needed to treat (NNT) von 2,6 zur Reduktion um einen Punkt des mRS nach 90 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe (89). Exemplarisch lag die Häufigkeit funktioneller Unabhängigkeit (mRS ≤ 2 nach 90 Tagen) in EXTEND-IA bei 71% (vs. alleinige i.v. Thrombolyse 40%) oder in SWIFT-PRIME bei 60% (vs. alleinige i.v. Thrombolyse 35%). Im Verlauf konnte man nachweisen, dass selektierte Schlaganfallpatienten in einem protahierten Zeitfenster von 6 bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn von einer mechanischen Rekanalisation profitieren (90). Die Ergebnisse der randomisierten Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention (DAWN)- Studie zeigten auf, dass Patienten mit einem NIHSS ≥ 10 und einem Mismatch in der CT oder MRT, bei einem Symptombeginn zwischen 6 und 24 Stunden einen signifikant besseren mRS nach Durchführung der Thrombektomie haben, als ohne (91). Im Rahmen der The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke (DEFUSE)-3-Studie führte der endovaskulär behandelte Patientenarm in einem Zeitfenster zwischen 6 bis 16 Stunden auf der Basis eines bildgebungs-basierten Mismatches zu einem besseren funktionellen Ergebnis (92). Mittlerweile ist bei Nachweis eines proximalen Großgefäßverschlusses der vorderen Zirkulation (intrakranielle A.carotis interna (ACI) und der A. cerebri media (englisch middle cerebral artery, MCA) im M1-Segment und proximalen M2-Segment) die intraarterielle, kathetergestützte Behandlung eine evidenzbasierte, leitliniengerechte Therapie national und international (1,2,24), nicht zuletzt aufgrund der beschriebenen beeindruckenden Wirksamkeit.

1.3 Experimentelle lokal ischämische Säure-Basen- und Ionenveränderungen während eines Großgefäßverschlusses

Die Funktion des Gehirns hängt von einer adäquaten Perfusion ab, die zur Versorgung der Zellen mit O₂ und Glu essentiell ist (93). Der hohe zerebrale Energiebedarf wird größtenteils über die oxidative Glykolyse gedeckt (93,94). Pro Minute erhält das Gehirn 3,35ml Sauerstoff/100g Hirngewebe (95) und in Ruhe etwa 15% des Herzminutenvolumens (HMV) (96). Als Folge einer anhaltenden, relativen oder absoluten zerebralen Ischämie und der resultierenden Hypoxie oder Anoxie entsteht ein

Ungleichgewicht zwischen ATP-Synthese und -Bedarf, das zunächst die Funktion und nachfolgend den Strukturstoffwechsel der Nervenzelle beeinträchtigt (97).

Tierexperimentelle Studien an Primaten, Katzen und Ratten in den 70 und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts prägten das klassische Schwellenwertkonzept des lokalen CBF in Assoziation mit elektrophysiologischen, ionischen und strukturellen Veränderungen nach Großgefäßverschluss einer Arterie (35,98). An Pavianen zeigten Symon et al., dass die Durchblutungsschwelle für reversible Dysfunktion höher ist als für irreversible Infarzierung (99,100). Wurde ein Schwellenwert der Durchblutung von $15\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$ unterschritten (electrical failure), verminderten sich die Amplituden der evozierten Potentiale (EP) und in der Elektroenzephalografie (EEG). Damit folgerten sie, dass die Schwelle der irreversiblen Schädigung unterhalb von $10\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$ liegen musste. Bei dem Schwellenwert des electrical failure war die extrazelluläre Ionenkonzentration von K^+ im Referenzbereich. Es fand sich kein Versagen der Na^+/K^+ -ATPase. Astrup et al. demonstrierten an Pavianen mit Mikroelektroden, dass unterhalb einer Durchblutungsschwelle von $6\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$ die extrazelluläre Konzentration von K^+ massiv anstieg (98). Man definierte daraufhin den Schwellenwert für energy und ion pump failure bzw. membrane failure als ein Absinken des CBF unter $10\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$. 1981 führten Astrup et al. dann den Begriff der ischämischen Penumbra ein, als Gewebe mit einem zerebralen Blutfluss, der zwischen diesen beiden genannten Schwellenwerten lag. Die obere Schwelle markierte die des electrical failure und die untere Schwelle, die des energy und ion pump failure bzw. membrane failure. Zusätzlich postulierten Astrup et al., dass sich in der Penumbra mit strukturell intakten, aber funktionell inaktiven Neuronen unter ansteigenden CBF- Werten die extrazelluläre Konzentration von K^+ und Amplitude der EP normalisieren kann (35). Die ischämische Penumbra ist gekennzeichnet durch ein „electrical failure without membrane failure“. Im Verlauf modifizierte Hossman das Modell und definierte den Infarktkern als eine Region mit einem Schwellenwert des CBF unterhalb $15\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$. Die Penumbra ist eine Region mit eingeschränkter Blutversorgung (Schwellenwert oberhalb von $15\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$) aber mit einem erhaltenem Energiemetabolismus (101,102). Heiss et al. zeigten an Katzen, dass das Überleben von Neuronen nicht nur vom lokalen Blutfluss, sondern auch von der Dauer der Ischämie abhängt. Unter einem lokalen Blutfluss von $12\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$ starben Neuronen innerhalb von 30 Minuten ab, wenn es nicht zu einer Wiederherstellung des Blutflusses kam (38).

Diese an Tieren gewonnenen Erkenntnisse zu Ionenveränderungen wurden am Hirnparenchym mit Hilfe von ionenselektiven Mikroelektroden erhoben (103). Vor kurzem ergänzten Martha et al. diese Ergebnisse durch intravaskuläre, venös-systemische Blutgasanalysen. Die entnommenen venösen Blutgasproben aus der V. jugularis interna oder dem rechten Vorhof gingen einher mit Konzentrationsveränderungen von Protonen (H^+), ionisiertem Kalzium (iCa^{2+}), Na^+ und K^+ . Zusätzlich konnten am Modell der permanenten Okklusion der A.cerebri media [MCA, permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO)] bei 3 Monaten alten männlichen Ratten ein Zusammenhang zwischen steigenden pH und iCa^{2+} sowie abnehmender Infarktgröße gezeigt werden (104). Diese Arbeitsgruppe konnte ferner bei 18 Monaten alten männlichen und weiblichen Ratten intravaskuläre venöse Störungen von pH, Na^+ und iCa^{2+} mit dem Infarkt- und Ödemausmaß assoziieren (105). Die Translation dieser präklinischen Ergebnisse in die klinische Anwendung steht weiterhin aus (106). Beobachtungen am Säugetiermodell unterstützen die herausragende Rolle der Glykolyse und der oxidativen Phosphorylierung für die Aufrechterhaltung der extra- und intrazellulären Ionengradienten. In Folge einer Minderdurchblutung nimmt die oxidative Energiegewinnung stark ab und Glukose wird zunehmend über die anaerobe Glykolyse zu Laktat abgebaut mit simultaner Reduktion der ATP-Synthese (107). In Neuronen führt die anaerobe Glykolyse zu einer Anhäufung von Pyruvat, das über die Laktadehydrogenase zu Laktat katalysiert wird. Das vermehrt anfallende Laktat bewirkt eine zunehmende intra- und extrazelluläre (Laktat-)azidose (108–110). Als Azidose bezeichnet man eine Abnahme des pH-Wertes kleiner 7,35 (111). Die im Zytosol zunehmenden Protonen werden in der Azidose über den Na^+/H^+ -Antiporter (NHE-1-Isoform, sekundär aktiver Transporter) nach extrazellulär transportiert und so der intrazelluläre pH-Wert reguliert bzw. einer Azidose entgegengewirkt (112,113). Nach Sörensen ist der pH- Wert definiert als negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoff (H^+)- bzw. Hydroniumionen (H_3O^+) in einer wässrigen Lösung: $pH = -\log [H^+$ bzw. $H_3O^+]$. Der pH-Wert ist eine dimensionslose Zahl und ein Maß für den azidotischen oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung. Der pH-Wert beträgt 7, wenn die Konzentration der positiv geladenen Wasserstoffionen (H^+) 10^{-7} nmol/L ist. Je höher in einer wässrigen Lösung die Protonenkonzentration (H^+) ist (größer als 10^{-7}), desto saurer ist die Lösung. Eine basische bzw. alkalische Lösung weist einen pH-Wert größer als 7 auf (114). Der durchschnittliche pH-Normalwert im Blutplasma und zerebralen Interstitium ist in Tabelle 1 dargestellt (115). Nach der Henderson-Hasselbalch-Gleichung (116) wird der zerebrale pH-Wert in engen Grenzen konstant gehalten und

über ein ausgeglichenes Verhältnis der Bikarbonatkonzentration (HCO_3^-) sowie der arteriellen Kohlendioxidkonzentration ($p_a\text{CO}_2$) reguliert (117): $pH = pK + \log\left(\frac{\text{HCO}_3^-}{p_a\text{CO}_2}\right)$. Dabei entsprechen pK (Säurekonstante) dem negativen dekadischen Logarithmus der Dissoziationskonstanten (K) der Säure, als ein Maß für die Säurestärke (Azidität) bzw. der Fähigkeit einer Säure, Protonen abzugeben. Die Konstanthaltung des extrazellulären intraarteriellen pH-Wertes erfolgt über das offene Kohlendioxid-Bicarbonat-Puffersystem: $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (118). Mithilfe der intraerythrozytären Carboanhydrase wird die Hydratisierung von Kohlendioxid (CO_2) zu Kohlensäure (H_2CO_3) katalysiert, die zu Hydrogencarbonat (HCO_3^-) und H^+ zerfällt bzw. dissoziiert (119). Das HCO_3^- ist unter azidotischen Bedingungen ein effektiver Protonenpuffer (120). Der pH-Wert des extrazellulären interstitiellen Kompartimentes wird in engen Grenzen durch die Astrozyten reguliert. So zeigten Kempfski et al. in der extrazellulären Azidose eine gliale Zellschwellung (121).

In der fokalen Ischämie kann die anaerobe Energiegewinnung den zellulären Energiebedarf in Form von ATP nicht decken. Die verminderte intrazelluläre, mitochondriale Synthese von ATP führt zu einem Erliegen von ATP-verbrauchenden Membrantransportproteinen: der Na^+/H^+ -Antiporter der NHE-1-Isoform (oder SLC9A1) (122,123), der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter der NCX-Familie (124) oder der Na^+/K^+ -ATPase (125,126). Dieser primär aktive Transporter transportiert ATP-abhängig Natriumionen über die Plasmazellmembran nach extrazellulär und Kaliumionen nach intrazellulär entgegen dem jeweiligen elektrochemischen Konzentrationsgradienten der Ionen zur Aufrechterhaltung eines Ruhemembranpotentials (127,128). Die selektive permeable Zellmembran erhält eine unterschiedliche Ionenzusammensetzung für das neuronale und gliale Zytosol und Interstitium aufrecht: eine geringe extrazelluläre Kaliumkonzentration (2,86mmol/L) und eine hohe extrazelluläre Natriumkonzentration (147mmol/L). Tabelle 1 stellt die extrazellulären Säure-Basen- und Ionenkonzentration im interstitiellen und vaskulären Kompartiment für eine optimale neuronale Aktivität zusammen.

Tabelle 1: Zusammensetzung der mittleren Ionenkonzentrationen im vaskulären (Blutplasma) und interstitiellen Extrazellulärraum in mmol/L. Konzentrationsangaben in mmol/L. Modifiziert nach Irani (115).

	lokales Blutplasma	lokales Interstitium
Na⁺	150	147
K⁺	4,63	2,86

Cl ⁻	99	113
iCa ²⁺	2,25	1,25
HCO ₃ ⁻	26,8	23,3
pH	7,397	7,3
pCO ₂	41,1	50,5

Bei Versagen der Na⁺/K⁺ -ATPase kommt es zur Ionenumverteilung vom Extrazellularraum nach intrazellulär. Es werden zunehmend Na⁺ und nachfolgend (durch einen osmotischen und elektrisch gerichteten Gradienten) Chlorid (Cl⁻) und Wasser (H₂O) im intrazellulären neuronalen und endothelialen Kompartiment angereichert (129). Daraus resultiert eine osmotisch bedingte neuronale und gliale Zellschwellung und Schrumpfung des Extrazellularraumes ohne Nettowasseraufnahme des Hirnparenchyms, was als zytotoxisches (zelluläres) Ödem bezeichnet wird (130). Die intrazelluläre Anreicherung des Natriums führt zu einer Umkehrung des Na⁺ /Ca²⁺-Antiporter, einem sekundär aktiven Transporter, der den intrazellulären Einstrom von Ca²⁺ bedingt (120). Harris et al. bestimmten bei Pavianen den Schwellenwert von 10ml/100 g⁻¹min⁻¹ für die extrazelluläre Reduktion von freien, nicht gebundenen Ca²⁺-Ionen (iCa²⁺) (131). Der intrazelluläre Einstrom von Ca²⁺ wird durch die beschriebene Azidose verstärkt (132).

Die extrazelluläre interstitielle Konzentration von K⁺ liegt im Mittel bei 2,86mmol/L und wird durch die astrozytäre ATP-verbrauchende membranständige Na⁺/K⁺ -ATPase gewährleistet (133,134). Im Rahmen der anoxischen Depolarisation und einem Versagen des Ruhemembranpotentials steigt die extrazelluläre Konzentration von K⁺ massiv an. Morawetz et al. definierten für den extrazellulären Anstieg eine Blutflussschwelle von unter 6ml/100g⁻¹min⁻¹ bei Primaten (135), Harris und Symon bestimmten bei Ratten ein Schwellenwert von 15ml/100g⁻¹min⁻¹ (136).

1.4 Bildgebende computertomografische Surrogat Marker der lokal ischämischen Säure-Basen- und Ionenveränderungen

Innerhalb von Minuten nach einem Gefäßverschluss führen die lokalen ischämischen intrazellulären Veränderungen der Ionenkonzentrationen für Na⁺ und Cl⁻ (siehe oben) zu einer extrazellulären Volumenabnahme der interstitiellen Flüssigkeit (129). Dadurch bildet sich im nächsten Schritt ein transendothelialer Konzentrationsgradient für Na⁺ über

der intakten Blut-Hirnschranke, einer spezifischen neuroanatomischen Barriere, die den intravaskulären vom interstitiellen Extrazellularraum abgrenzt. Diese Barriere besteht aus nicht-fenestrierten kontinuierlichen Kapillarendothelzellen, die durch Tight junctions zusammen verbunden sind (137,138) und damit eine niedrige Permeabilität (Durchlässigkeit) für Ionen aufweist (139). Über Expression von endothelialen apikalen und basolateralen Ionenkanälen und Transportproteinen (*engl.* endothelial permeability pores) (140) erhöht sich die Permeabilität der endothelialen Plasmamembran für Ionen wie Na^+ , Cl^- und H_2O . Das Resultat stellt eine Akkumulation von Na^+ im interstitiellen Extrazellularraum (141) und nachfolgend von Cl^- zum Erhalt der Elektroneutralität und entsprechend einem osmotischen Gradienten folgend H_2O mit der Ausbildung eines ionischen Ödems dar (142). Gotoh et al. belegten an Ratten, dass der interstitielle Einstrom von Na^+ und H_2O mit einem vorangegangenen intrazellulären Natriumeinstrom innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach Großgefäßverschluss erfolgte (143). Das ionische Ödem benötigt jedoch einen Restblutfluss im vaskulären Kompartiment (142). Hossmann und Schuier zeigten an Katzen, dass der Natrium:Kalium-Quotient ($\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient) und der Wassergehalt, gemessen im Kortex und der weißen Substanz für das betroffene ischämische Hirngewebe, im Vergleich zur gesunden Gegenseite unter einem lokalen Blutfluss von 10 bis 15 $\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$ ansteigt (144). Dies deckte sich mit Ergebnissen von Symon an Primaten (145). Ito et al. wiesen nach, dass wenn der lokale Blutfluss innerhalb von 30 Minuten nach dem Gefäßverschluss wiederhergestellt wird, sich der Wassergehalt im Hirnparenchym wieder normalisieren konnte (142).

Eine weitere Permeabilitätssteigerung der Blut-Hirn-Schranke durch den Verlust der Tight junctions der kapillären Endothelzellen (146) ermöglicht Blutplasmaproteinen wie Albumin oder H_2O den transzellulären Durchtritt in das interstitielle Hirnparenchym. Dieses Stadium wird als vasogenes Ödem bezeichnet und auch als Ultrafiltrat des Blutes betrachtet (147). Bei der Extravasation von Ionen (ionisches Ödem) und Serumproteinen (vasogenes Ödem) kommt es nachfolgend zu einer Zunahme des parenchymatösen Wassergehaltes. Sie unterscheiden sich lediglich in der Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke (130). Die extrazelluläre Nettowasseraufnahme des Hirnparenchyms korreliert mit der Dichteminderung in dem CT (148,149). Dzialkowski et al. stellten bei Versuchen an Ratten dar, dass eine 1%ige Zunahme des Wassergehaltes in der ischämischen Hemisphäre mit einer Minderung der Dichte von 1,8 Hounsfield-Einheiten (*engl.* Hounsfield unit, HU) im Computertomogramm assoziiert war (150). Die Skala nach Hounsfield beschreibt die Absorption der Röntgenstrahlung in verschiedenen Geweben im CT (151), definitionsgemäß hat Wasser 0HU und Luft -1000HU. Physiologisch finden

sich Unterschiede im Wassergehalt der weißen und grauen Substanz (152,153), die Dichteabstufungen der weißen Substanz (etwa 30HU) und grauer Substanz (40HU) bedingen. Pathophysiologisch werden parenchymatöse Dichteminderungen (der grauen und weißen Substanz) als Infarktfühzeichen mit dem ASPECTS erfasst (154). Der ASPECTS ist eine kategoriale Skala, die das Stromgebiet der A. cerebri media in 10 Regionen einteilt. Bei Infarktfühzeichen wird jeweils 1 Punkt von insgesamt 10 abgezogen. Regionen mit fokaler kortikaler Schwellung werden dabei nicht berücksichtigt (155). Wenn zur Berechnung des ASPECTS nur Regionen mit Dichteminderungen und nicht Regionen mit fokaler kortikaler Schwellung herangezogen werden, kann man den ASPECTS auch als Score für das Ausmaß des ionischen Ödems betrachten (156,157). Die im CT sichtbaren Dichteminderungen sind spezifisch mit irreversibel geschädigtem Hirnparenchym assoziiert (158). Herniationen und/oder Mittellinienverlagerungen als Folgen des vasogenen Hirnödems können mit dem CT gut detektiert werden. Im Gegensatz dazu kann das zytotoxische Ödem nicht mit der CT dargestellt werden, da der Nettowassergehalt im Hirnparenchym nicht pathologisch zunimmt (157).

1.5 Wissenschaftliche Problemstellung und Fragestellungen der Arbeit

In experimentellen Schlaganfallmodellen sind Verschiebungen der Ionenkonzentrationen von H^+ , Na^+ , K^+ und Ca^{2+} in der Akutphase eines Großgefäßverschluss mit der Infarktgröße, Ödemvolumen und einem schlechteren funktionellen Outcome korreliert (104,144,159), wobei die Relevanz für das humane System noch nicht hinreichend untersucht ist. Diese pathophysiologischen Tiererkenntnisse nach Gefäßverschluss einer zerebralen Arterie wurden jedoch histologisch am Hirngewebe oder mit Hilfe von im peripheren venösen Blut gewonnenen Blutgasanalysen gefunden. Hinzu kommt, dass die Translation dieser Ergebnisse auf das vaskuläre arterielle Kompartiment im Menschen limitiert ist (106,160). Häufig werden im experimentellen Setting junge, männliche Ratten verwendet. Diese Kohorte ist jedoch nicht mit dem multimorbiden älteren Schlaganfallpatienten vergleichbar. Gleichzeitig ist die klinische Relevanz von Säure-Basen- und Ionenveränderungen in der Pathologie des ischämischen Schlaganfalls beim Menschen weniger gut verstanden, und die verfügbaren rezenten Studien haben divergierende Ergebnisse hervorgebracht (161–163). Integriert in die klinisch indizierte EVT, entsprechend gültiger Leitlinien (2), bietet diese Behandlungsmethode neben der therapeutischen Gefäßwiedereröffnung die neue

Beobachtungsmöglichkeit durch intraarterielle lokal-ischämische Blutabnahme an einer definierten Position distal des okklusiven Gefäßverschlusses und somit zentral innerhalb der pialen Kollateralzirkulation (52,164,165). Wir und wenige andere Arbeitsgruppen etablierten ein Verfahren der Mikrokatheter-Aspiration, bei dem Blut unter ischämischen Bedingungen unmittelbar vor der Rekanalisation (noch während das Gefäß verschlossen ist) gewonnen wird (52,165). Somit können nun in-vivo und direkt während eines akuten Schlaganfalls beim Menschen Veränderungen der intravaskulären Säure-Basen- und Ionenkonzentrationen in der ischämischen Makrozirkulation während der therapeutischen Intervention analysiert werden. Die apparative Auswertung der gewonnenen Blutproben bezüglich der Blutgase erfolgte an Schlaganfallpatienten mit dem RAPIDPoint Gerät der Serie 405. Dabei wurde ein prospektives Studienprotokoll verwendet (Ethikvotum Nr. #135/35; 06/17/2020) (52). Entwickelt wurde das institutsinterne Protokoll zur intraarteriellen Blutentnahme in der lokal ischämischen und systemischen (Referenz-) Zirkulation im Rahmen des Projekts TR 240-Platelets Projektbereich B (Thrombozyten als Modulatoren und Effektorzellen bei Erkrankungen), B02 - Thrombozyten-abhängige Schädigungs- und Schutzmechanismen im akuten Schlaganfall. Das Protokoll eignet sich auch zur Untersuchung anderer Fragestellungen (166,167). Es leiten sich für diese Arbeit die folgenden Hypothesen und Ziele ab:

- Lässt sich arterielles Blut in der lokal ischämischen und systemischen Zirkulation im Schlaganfallpatienten über einem Mikrokatheter entnehmen und lassen sich Unterschiede zwischen den jeweiligen Probenentnahmelokalisationen nachweisen? Die Analyse umfasst Parameter des Säure-Basen-Status: pH, arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$), arterieller Sauerstoffpartialdruck ($p_a\text{O}_2$), Standardbikarbonat (HCO_3^- std) und Basenabweichung [BE (B)] als auch der Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und Cl^-).
- Lassen sich relative Unterschiede zwischen dem $p_a\text{O}_2$ in der lokal ischämischen und systemischen Makrozirkulation an einer größeren Schlaganfallkohorte ($n > 50$ Patienten) aufzeigen?
- Lassen sich relative Unterschiede zwischen dem pH-Wert der lokal ischämischen und systemischen Zirkulation an einer größeren Schlaganfallkohorte ($n > 50$ Patienten) belegen?
- Lassen sich azidotische Bedingungen in der lokal ischämischen Probe nachweisen?

- Lässt sich ein Verlust der Ionenhomöostase in der ischämischen Probe im Vergleich zur systemischen Referenz an einer größeren Schlaganfallkohorte (n > 50 Patienten) nachweisen?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Ischämiezeit und den intraprozedural lokal ischämischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen darstellen?
- Lässt sich eine Assoziation zwischen dem präinterventionell in dem CT erhobenen Infarktausmaß (ASPECTS_baseline) und den intraprozedural lokal ischämischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen nachweisen?
- Lässt sich eine Assoziation zwischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen in der ischämischen Makrozirkulation und dem postinterventionellen Infarktausmaß (ASPECTS_follow up) nachweisen?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen in der ischämischen Makrozirkulation und dem Verfall des ASPECTS (Δ ASPECTS) darstellen?
- Lässt sich ein Zusammenhang zwischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen in der ischämischen Makrozirkulation und dem prä- und postinterventionellen klinischen Schweregrad (gemessen anhand des baseline und follow-up NIHSS) nachweisen?
- Die Ergebnisse von intraarteriell human gewonnenen Blutgasparametern unter in-vivo Bedingungen mit den (in der aktuell verfügbaren Literatur) Ergebnissen der intraparenchymatösen tierexperimentellen Studien unter in-vitro Bedingungen der lokal ischämischen Säure-Basen- und Ionenveränderungen während eines Großgefäßverschlusses miteinander zu vergleichen.
- Lassen sich im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen Observationsstudie Schlaganfallpatienten aufgrund eines proximalen intrakraniellen Gefäßverschlusses und einer notfallmäßig durchgeführten endovaskulären Thrombektomie einschließen und demografische, klinische und (neuro-)radiologische Daten in einer Thrombektomiedatenbank dokumentieren (168)?

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Daten dieser Arbeit wurden im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven Observationsstudie erhoben, die durch die medizinische Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt wurde (Ethikvotum Nr. #135/35; 06/17/2020). Das klinische Forschungsvorhaben respektierte den Kodex zur Forschungsethik auf der Basis der Deklaration von Helsinki II, den Grundsätzen guter klinischer Praxis (nach den Richtlinien der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) und der Genfer Deklaration des Weltärztebundes (*engl.* World Medical Association, WMA) in der vom Oktober 2017 aktualisierten Fassung. Die Patienten oder der gesetzliche Vertreter gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme „Intrakranielle arterielle Blutabnahme und Druckmessung im akuten Schlaganfall“. Die Teilnahme an der Studie basierte auf informierter Zustimmung und war freiwillig. Es konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen die Einwilligung widerrufen und die Teilnahme beendet werden. Es bestand das Recht auf Auskunft und Kopie, Berichtigung, Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragung oder Löschung der personenbezogenen Daten. Die erhobenen Forschungsdaten wurden unter strikter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht und der datenschutzrechtlichen Bestimmungen gemäß der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) behandelt und waren gegen unbefugten Zugriff gesichert. Die personenbezogenen Daten wurden elektronisch gespeichert und nur von Personen eingesehen, die direkt mit der durchgeführten Studie in Bezug standen. Weiterverarbeitet wurden die Daten nur in pseudonymisierter Form (d.h. personenbezogene Daten wie z.B. der Name wurden durch eine Patienten-Code-Nummer ersetzt). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubte, die studienbezogenen Daten mit den Studienteilnehmern in Verbindung zu bringen, hatten nur die Studienärzte Zugriff. Die aktuell geltenden Kriterien der Datenschutzbestimmungen zum Schutz des sensiblen Patientenrechts am Universitätsklinikum Würzburg wurden eingehalten. Verantwortlicher für die Datenverarbeitung war das Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Anstalt des öffentlichen Rechts.

2.2 Studiendesign und Studiendurchführung

Diese Studie war konzipiert als prospektive, monozentrische, humane Observationsstudie. Im Studienzeitraum vom 18. Dezember 2018 bis zum 31. August 2020 wurden n=366 Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall aufgrund eines proximalen intrakraniellen Gefäßverschlusses mit Indikation zur notfallmäßigen endovaskulären Thrombektomie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKW als Einschlusskandidaten angesehen. Die endovaskuläre Blutgasprobengewinnung mithilfe einer Mikrokatheteraspiration in der lokal ischämischen Zirkulation distal des okklusiven Gefäßverschlusses und zusätzlich in der ipsilateralen zervikalen A. carotis interna (ACI) erfolgte nach einem von unserer Arbeitsgruppe bereits veröffentlichtem Protokoll (52). Gemäß diesem prospektiven Protokoll wurden die intraprozedurale Probengewinnung durchgeführt, die Patientencharakteristika und klinischen Verlaufsdaten dokumentiert und in einer Datenbank erfasst. Dabei fanden die Kriterien der Arbeitsgruppe Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Anwendung (168).

2.3 Prospektive klinische und bildgebende Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren im Einzelnen wie folgt definiert: **(1)** akuter ischämischer Schlaganfall mit klinisch fokal- neurologischem Defizit und Indikation zur mechanischen Rekanalisation entsprechend den aktuellen Leitlinien (1) (2) (24) **(2)** Patientenalter > 18 Jahre **(3)** Durchführung eines multimodalen nicht-invasiven Bildgebungsprotokolls, einschließlich **(a)** eines nativen CT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zur Bestimmung der Größe des Infarktkerns anhand des ASPECTS > 5 (89); **(b)** einer CT-Angiografie (CT-A) zur Detektion und Lokalisation des thromboembolischen Gefäßverschlusses (169) (170) und falls notwendig **(c)** einer CT-Perfusion (CT-P), um geeignete Patienten im erweiterten Zeitfenster auszuwählen, die von einer mechanischen Thrombektomie profitieren (92) **(4)** periprozedurale (invasiv angiografische) Bestätigung eines großen Gefäßverschlusses konsistent zur klinischen Symptomatik im anterioren Stromgebiet: der distalen intrakraniellen ACI einschließlich dem Karotis-T-Segment, im M1- Segment oder eines dominanten M2-Segmentes der MCA und **(5)** im Verlauf Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung.

Aufgrund nachfolgender Kriterien wurden Patienten ausgeschlossen: (1) invasiv angiografische Gefäßverschlüsse in bilateralen oder multifokal unilateralen Stromgebieten, sofern es nicht dem Stromgebiet der ipsilateralen ACI und MCA entsprach (2) periprozedural angiografisch nachgewiesener Gefäßverschluss der hinteren Zirkulation (3) angiografisch bestätigte Gefäßsubokklusion des betroffenen hirnversorgenden Gefäßes im Sinne eines residuellen antegraden Blutflusses vor bzw. während der Blutentnahme (171) (4) Abweichung vom Studienprotokoll bezüglich der prädefinierten klinischen, (neuro-)radiologischen, interventionellen und Probenaufbereitungs- Kriterien (5) Frauen, die schwanger waren oder stillten (6) Gefäßverschluss auf dem Boden einer primären oder sekundären zervikalen ACI-Dissektion und auf dem Boden einer ipsilateralen ACI-Abgangsstenose, die größer als 50% war, und intraprozedural mit/ohne perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und/oder Stent-Device versorgt wurde (172) (173). Die Details zum Patienten Ein- und Ausschluss sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Klinische und bildgebende Ein- und Ausschlusskriterien.

<p><u>klinische</u> Einschlusskriterien</p>	<p>1. erstmalig aufgetretener akuter ischämischer Schlaganfall mit einem entsprechenden fokalen neurologischen Defizit und Indikation zur mechanischen Thrombektomie</p> <p>2. Patientenalter > 18 Jahre</p> <p>3. Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung</p>
<p><u>bildgebende</u> Einschlusskriterien</p>	<p>1. Durchführung eines multimodalen Bildgebungsprotokolls einschließlich:</p> <p>(a) eines nativen CT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zur Bestimmung der Größe des Infarktkerns anhand des ASPECTS > 5</p> <p>(b) einer CT-Angiografie zur Detektion und Lokalisation des thrombembolischen Gefäßverschlusses</p> <p>(c) optional einer CT-Perfusion um geeignete Patienten zu selektieren im erweiterten Zeitfenster innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn</p>

	2. angiografischer Bestätigung eines Gefäßverschlusses im anterioren Stromgebiet: der distalen ACI einschließlich dem Karotis-T-Segment, im M1- Segment oder eines dominanten M2-Segmentes der MCA
<u>klinische</u> Ausschlusskriterien	1. Frauen, die schwanger waren oder stillten
<u>bildgebende</u> Ausschlusskriterien	<p>1. angiografische Gefäßverschlüsse in bilateralen oder multifokal unilateralen Stromgebieten, sofern es nicht dem Stromgebiet der ipsilateralen ACI und MCA entsprach</p> <p>2. angiografisch nachgewiesener Gefäßverschluss der hinteren Zirkulation</p> <p>3. angiografisch bestätigte Gefäßsubokklusion des betroffenen hirnversorgenden Gefäßes (im Sinne eines antegraden Blutflusses vor bzw. während der Blutentnahme)</p> <p>4. Abweichungen des Studienprotokolls bezüglich der prädefinierten klinischen, (neuro-)radiologischen, interventionellen und Probenaufbereitungs- Kriterien</p> <p>5. Gefäßverschluss auf dem Boden einer primären oder sekundären zervikalen ACI-Dissektion und auf dem Boden einer ipsilateralen ACI-Abgangsstenose, die größer als 50% war, und intraprozedural mit/ohne perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und/oder Stent-Device versorgt wurde</p>

2.4 Diagnostisches Vorgehen am Universitätsklinikum Würzburg (UKW)

Bei Ankunft in der Kopfklinik des UKW wurden die Patienten direkt ins CT gebracht, in dem nach hausinternem Standard die klinische Erstpräsentation von Schlaganfallpatienten erfolgte. Dort erhielten alle Patienten eine zielgerichtete klinisch-neurologische Untersuchung zur Beurteilung des Ausmaßes des neurologischen

Defizites und um Rückschlüsse auf das betroffene Gefäßterritorium ziehen zu können. Der neurologische Schweregrad wurde mit Hilfe des NIHSS erhoben. Auf dieser Skala konnten die Patienten 0 (keine Symptome) bis maximal 42 (schwere neurologische Beeinträchtigung) Punkte erhalten in 11 verschiedenen zur Verfügung stehenden Kategorien (5). Im klinischen Alltag wurden neben der Erfassung der akuten neurologischen Symptomatik Notfalllaborparameter bestimmt und Patienten an den Überwachungsmonitor angeschlossen zur Blutdruckbestimmung und Ableitung eines 12-Kanal Elektrokardiogramms (EKG) als auch der Pulsoxymetrie.

2.5 Nicht-invasive Bildgebung

Zur nicht-invasiven bildgebenden Diagnostik wurde am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKW ein etabliertes, multimodales Untersuchungsprotokoll eingesetzt gemäß der gültigen Leitlinien (1). Das Bildgebungskonzept bildete auch die örtliche Versorgungsstruktur ab (174). Das Standardbildgebungsprotokoll umfasste ein natives zerebrales CT, monophasische CT-A und ggf. eine CT-Perfusionsbildgebung bei den Patienten, die sich unmittelbar in der Kopfklinik vorstellten. Bei den sekundär verlegten Patienten, die zur Indikationsprüfung der mechanischen Rekanalisation ans UKW verlegt worden sind, wurden in Abhängigkeit der Verlegungszeit, einer extern erhaltenen Bridging-Thrombolyse mit i.v. rt-PA und des klinischen Schweregrades ein natives CT wiederholt, um eine zwischenzeitlich aufgetretene Blutung auszuschließen und um eine Infarktprogression (ASEPCTS < 6) zu evaluieren. Andernfalls wiederholte man den umfassenden hausinternen Standard. Im lokalen Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (Picture Archiving and Communication System, PACS) wurden die angefertigten Bilddateien und der Dosisbericht archiviert. Das native Computertomogramm als derzeitige Standardmethode diente zum Ausschluss einer akuten oder kürzlich zurückliegenden intrazerebralen Blutung oder eines intrakraniellen Tumors mit resultierender Mittellinienverlagerung, Herniation und Liquorabflussstörung als Ursache der klinischen Symptomatik. Anhand des ASPECTS konnte das irreversibel geschädigte Hirnparenchym eingeschätzt werden (175). Mit dieser standardisierten Klassifikation wurden die frühen Ischämiezeichen im Stromgebiet der MCA in der ganglionären und supraganglionären Ebene in insgesamt 10 Regionen beurteilt. Auf der Skala konnten insgesamt 10 Punkte vergeben werden, bei einem Nachweis von Frühhypodensitäten wurden pro Region jeweils ein Punkt abgezogen. Patienten mit einem ASPECTS < 6

wurden ausgeschlossen (2). Die wissenschaftliche Auswertung und ASPECTS Bestimmung erfolgte von Studienärzten in Schwerpunktweiterbildung.

Zur nicht-invasiven Bildgebung wurde ein 128-Zeilen-CT-Scanner (Somatom Definition AS+, Siemens, Erlangen, Deutschland) genutzt. Für das native CT erfolgte die Bildakquisition in caudocranialer Richtung mit folgenden Geräteeinstellungen: 120kv Röhrenspannung, < 300mAs Röhrenstrom, Scandauer 7,3s, Rotationszeit 1,0s, Delay 2s, kollimierte Schichtdicke 128x0,6mm, 5,0mm und 0,75mm rekonstruierte Schichtdicke und Matrix 512x512 Bildpunkte. Die Detektion und Lokalisation des thromboembolisch bedingten Gefäßverschlusses erforderte eine monophasische CT-Angiografie (176) (177), mit der zusätzlich der Kollateralstatus nicht-invasiv abgeschätzt wurde (178). Nach dem Miteff-Score wurde der Kollateralstatus ordinal skaliert in gut, moderat und schlecht. Ferner lieferte die Gefäßdarstellung mit transversalen, koronaren und sagittalen Rekonstruktionen sowie einer 3D- Rekonstruktion wichtige Informationen zur Planung der endovaskulären Intervention und der zu verwendenden Materialien unter Berücksichtigung der anatomischen Normvarianten der supraaortalen Gefäßabgänge (179). Um die CT-Angiografie zu erstellen, wurden folgende Akquisitionsparameter eingesetzt: 100kv Röhrenspannung, < 200mAs Röhrenstrom, Scandauer 2,63s, Delay 3s, kollimierte Schichtdicke 128x0,6mm, 3mm und 0,75mm rekonstruierte Schichtdicke und Matrix 512x512 Bildpunkte, Pitchfaktor 0,55. Im Akquisitionsvolumen wurde dabei der Aortenbogen bis zum Vertex erfasst. Zunächst wurde bei den Schlaganfallpatienten eine transversale Übersichtsschicht in Höhe der Aorta descendens erstellt, um für das automatische Bolus-Tracking eine zirkuläre region of interest (ROI) festzulegen. Während der peripher-venösen Kontrastmittelinjektion wurde die Dichte in HU gemessen. Bei Erreichen einer Mindestdichte von etwa 150 HU startete die CT-Untersuchung. Als Kontrastmittel verwendete man iodhaltige Imeron 350 Infusionslösung (Bracco, Italien, Imaging Deutschland GmbH). Die applizierte Kontrastmittelmenge wurde nach Körpergewicht berechnet. Die Flussrate betrug konstant 4ml/s. Im Anschluss der Kontrastmittelinjektion folgten 40ml isotone 0,9% Natriumchloridlösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland) mit einer Flussrate von ebenfalls 4ml/s.

Entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien erhielten Patienten in einem erweiterten Zeitfenster, innerhalb von 6 bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn, eine CT-Perfusionsmessung (CT-P) (92). Auf der Basis eines Mismatch-Konzeptes sollten präinterventionell Patienten identifiziert werden, die von einer mechanischen

Thrombektomie profitierten. Folgende Scanparameter wurden im Protokoll implementiert: 80kV Röhrenspannung, 180mAs Röhrenstrom, Rotationszeit 0,33s, Untersuchungszeit 57,17s, Delay 4s, kollimierte Schichtdicke 32x1,2mm, rekonstruierte Schichtdicke 5mm, Matrix 968x968 Bildpunkte. Im Untersuchungsvolumen erfasste man benachbarte Schichten auf Höhe der Stammganglien bis zum Centrum semiovale. Es wurden 50ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 6ml/s appliziert. Im Anschluss der Kontrastmittelinjektion folgten wiederum 40ml isotone Natriumchloridlösung mit einer Flussrate von ebenfalls 6ml/s. Mithilfe dieser Technik konnten verschiedene Perfusionsparameter quantifiziert werden (180) (180): der CBF in $\text{ml}/100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$, das zerebrale Blutvolumen (CBV in $\text{ml}/100\text{g}$ Gewebe), die mittlere Zeit des Kontrastmittels für die Passage durch das Gewebe (MTT in Sekunden) und die Anflutungszeit des Kontrastmittels, die Zeit von der Kontrastmittelinjektion bis zum Maximum der Kontrastmittelanreicherung (TTP in Sekunden). Die Parameter CBF, CBV, MTT und TTP wurden als Farbkarten dargestellt. Zum Postprocessing und zur Analyse der Perfusionsdaten wurde der Syngo.Via Client 5.1 Perfusion CT Neuro verwendet (Vollversion: VB30A, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Software nutzte eine automatische Bewegungskorrektur, Segmentierung und Gefäßdefinition der arteriellen und venösen Referenzgefäße. Zur Ermittlung des Infarktkerns setzte man ein absolutes CBV $< 2\text{ml}/100\text{g}$ Gewebe (181) oder ein relatives CBF $< 31\%$ im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre ein (182) (183). Zur Abschätzung des minderperfundierten, noch nicht infarzierten Gewebe wurde Hirnparenchymgewebe definiert mit verlängerter Anflutungszeit des Kontrastmittels im Sinne von T_{\max} Verlängerungen > 6 Sekunden (184). Das Mismatch wurde als Differenz zwischen Infarktkern und minderperfundierten, prinzipiell noch rettbarem Gewebe (tissue-at-risk) bestimmt (185).

2.6 Endovaskuläres Prozedere und Gewinnung von arteriellen Blutgasproben

Die Indikationsstellung zur EVT erfolgte interdisziplinär zwischen der Neuroradiologie und Neurologie und beinhaltete leitliniengerechte Aspekte wie das klinisch relevante fokale neurologische Defizit, das Zeitfenster vom Symptombeginn, dem Grad der Behinderung vor dem Schlaganfall, dem Verschluss einer großen Arterie und einem ASPECTS ≥ 6 (1). Die EVT wurde entweder in Lokalanästhesie und Analgosedierung oder in Intubationsnarkose (ITN) durchgeführt (186) (187), in Abhängigkeit der

Patientenkooperation, des kardiorespiratorischen Status oder des Bewusstseinsgrades der Patienten (188). Die minimal-invasive Revaskularisierung eines hirnversorgenden Gefäßes und die Probengewinnung wurde entsprechend des Standort-spezifischen Standards von interventionell erfahrenen Neuroradiologen (> 50 interventionell-radiologische Eingriffe pro Jahr) vorgenommen. Diese sind nach der Deutschen Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR) und der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) mit dem Zertifikat Modul E Stufe 2 zertifiziert.

Im Rahmen der EVT wurde die intraprozedurale Blutprobengewinnung an dem angiografischen Arbeitsplatz des Typs Axiom Artis Q biplane System (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Diese biplanare digitale Angiografieanlage bestand aus einem beweglichen Untersuchungstisch und zwei C-Bögen mit jeweils einer Röntgenröhre und einem Detektor, die senkrecht zueinanderstanden. Dies ermöglichte eine digitale Subtraktionsangiografie in allen Raumebenen um den Patienten, der in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch thrombektomiert wurde. Bei der Neurointerventionsanlage war die Ebene A definiert durch die Untertischprojektion p.a., die B-Ebene stellte die Übertischprojektion in lateraler Projektion dar. Auf einem Bildschirm konnten Gefäß Einzelbilder und/oder Serien unmittelbar analysiert werden.

Die Intervention (EVT) umfasste die Planung, Vorbereitung und die Durchführung des Eingriffes einschließlich der Untersuchungsdokumentation und der Erstellung des Befundberichts. Den Eingriff betreuten ein durchführender Interventionsradiologe, eine ärztliche Assistenz und eine medizinisch-technische Radiologieassistenz (MTR-A), die nach einer chirurgischen Händedesinfektion mit Hilfe einer Schutzausrüstung und sterilem Kittel, Einmalhandschuhen, Kopfhaube und Mund-Nasen-Schutz arbeiteten. Unmittelbar vor der interventionellen Prozedur bereitete die MTR-A im Angiografieraum den sterilen Instrumententisch vor. Der Instrumententisch ist in Abbildung 1 dargestellt. Zu den eingesetzten Materialien gehörten mehrere Behälter, die der Aufbewahrung der Drähte in 0,9%-isotoner Natriumchloridlösung (B. Braun, Melsungen AG, Deutschland) dienten. Ferner eine Schale, die mit iodhaltigem Imeron 250 Kontrastmittel aufgefüllt war und 10ml-Einmalspritzen mit Luerlock-Konus (Omnifix, B. Braun Melsungen AG, Deutschland). Für spitze Gegenstände gab es einen dafür bereitgestellten Abwurf. Das Leistenpunktionsset beinhaltete eine Hohlneedle, eine Schleuse mit Dilatator und hämostatischen Ventil, einem Schleusendraht mit Einführhilfe.



Abbildung 1: Vorbereitung des sterilen Instrumententisches im Angiografieraum. Eigene Abbildung.

Die sterile Assistenz bereitete die Druckspülungen vor und prüfte sorgfältig die verwendeten Kunststoffschläuche auf Kontamination mit Luft. Nach Rasur, steriler, lokaler Desinfektion und Abdecken der Haut mit einem Lochtuch erfolgte der arterielle invasive Zugang femoral retrograd über die A. femoralis communis (AFC) etwa 2cm unterhalb des Leistenbandes. Der perkutan-arterielle Gefäßzugang wurde mit Hilfe der Seldinger- Technik etabliert (189). Dafür wurde die AFC entlang des Gefäßverlaufes palpirt und das Gefäß mit einer Hohlnadel punktiert. Über die Punktionsnadel wurde ein Führungsdraht eingebracht und die Nadel anschließend entfernt. Danach fixierte man den Seldingerdraht, führte eine 8-French-Schleuse über den Draht in die AFC ein und entfernte den Draht.

Um arterielle, endovaskuläre Blutgasproben zu gewinnen, erfolgte zunächst die projektionsangiografische Darstellung der intrakraniellen Okklusion in biplanarer Standardtechnik. Mithilfe einer invasiven Kontrastdarstellung sollte auch der angiografische CT-Befund überprüft und reevaluiert werden. Im Anschluss wurde der Verschluss des hirnversorgenden Gefäßes mit einem Mikrodraht sondiert. Als hydrophil beschichteter Mikrodraht mit flexibler Spitze wurde ein Traxcess 14 (Microvention, Aliso Viejo, Kalifornien) mit einem distalen Außendurchmesser von 0,012 Inch (In) (0,30mm), einem proximalen Außendurchmesser von 0,014 In (0,36mm) und einer Gesamtlänge von 2m verwendet. Unter Führung des Mikrodrahtes navigierte und positionierte man den Mikrokatheter mit seiner Spitze über den thromboembolischen Verschluss. Zur superselektiven Sondierung und Positionierung wurden Mikrokatheter verwendet mit einem Innendurchmesser von 0,021 In [0,53mm; Neuroslider 21, Acandis GmbH,

Pforzheim, Deutschland; Rebar 18 (ev3/Covidien, Irvine, Kalifornien, USA)] oder von 0,027 In (0,7mm; Neuroslider 27, Acandis GmbH, Pforzheim, Deutschland). Die Neuroslider-Mikrokatheter besaßen jeweils eine Länge von 1,55m, der Rebar-18 Mikrokatheter eine Länge von 1,53m. Die Mikrokatheter wurden während der vaskulären Intervention kontinuierlich mit heparinisierten Natriumchloridlösungen (1000 I.E./ ml unfraktioniertes Heparin) gespült, um eine Thrombosierung zu vermeiden. Gemäß des prospektiven Studienprotokolls musste bei der genauen Lokalisation des Mikrokatheters in einem M2-Gefäßast auf eine korrekte, piale und insuläre Entnahmelage geachtet werden (52). Zusätzlich wurde nochmal überprüft, ob weiterhin kein residueller, antegrader Blutfluss über dem okkludierten Gefäßabschnitt bestand. Anderenfalls wurden die Patienten nicht in diese Beobachtungsstudie eingeschlossen. Zunächst wurde mit Hilfe einer Einmalspritze und Luer-Lock Ansatz ein je nach Innendurchmesser des verwendeten Mikrokatheters, spezifisches Totraumvolumen abgenommen und verworfen. Dies verhinderte eine Verfälschung der gewonnenen Blutprobe durch einen Verdünnungseffekt (Dilution) der laufenden Druckspülungen mit Heparin versetzter 0,9%-Kochsalzlösung. Das verworfene Totraumvolumen betrug beim Neuroslider 21 und Rebar 18 Mikrokatheter jeweils etwa 0,55ml und beim Neuroslider 27 etwa 0,75ml. Danach wurde über den Mikrokatheter 1ml arterielles piales Vollblut aspiriert. Das geschah mit Hilfe einer 1ml Blutgas-Monovette® (Sarstedt AG, Nürnberg, Deutschland) aus der Makrozirkulation distal des Verschlusses (lokal ischämische Probenentnahmelokalisation). Die mehrfache Blutentnahme in der ischämischen Makrozirkulation war nicht sinnvoll, da mit Kontamination der entnommenen Proben zu rechnen war. Nach der Probengewinnung wurde die Blutgas-Monovette® sofort verschlossen. Im Anschluss wurde die Intervention mit Freisetzung eines Stent-Retriever-Devices ohne relevante zeitliche Verzögerung fortgesetzt. Die mechanische Thrombektomie wurde als kombinierte Technik aus distaler Aspiration und Stent-Retrieving durchgeführt, der sog. Solumbratechnik (190,191). Nach Beendigung der vaskulären Intervention, beim Rückzug des verwendeten Mikrokatheters wurde eine arterielle Referenzblutgasprobe nach identischem Schema, wie oben beschrieben, in der ipsilateralen, zervikalen ACI (systemische Probenentnahmelokalisation) gewonnen. Zu beachten war wiederum zunächst die Aspiration des Mikrokatheter-spezifischen Totraumvolumens (Neuroslider 21 und Rebar 18 etwa 0,55ml und Neuroslider 27 etwa 0,75ml) sowie eine neue sterile Probengewinnung mittels einer 1ml Blutgas-Monovette®. In Tabelle 3 sind die verwendeten Materialien zur Blutgasprobengewinnung aufgeführt.

Tabelle 3: Benötigte und verwendete Verbrauchsmaterialien zur arteriellen Blutgasprobenentnahme.

Material	Herstellerfirma	Technische Angaben
Leistenpunktionsset Radifocus Introducer II Punktionshohlnadel 8-French-Schleuse Mini-Führungsdraht aus Plastik	Microvention/Terumo, Aliso Viejo, CA, USA	Außendurchmesser: 18G (1,27mm) Hohlnadellänge: 64mm distaler Innendurchmesser 0,035 Inch (In) (min. 0,90mm) proximaler Innendurchmesser 0,11 In (min. 2,66mm) Drahtlänge 45cm Außendurchmesser von max. 0,87mm
Druckspülungen 0,9%- isotone Natriumchloridlösung mit unfraktioniertem Heparin	B. Braun, Melsungen, Deutschland	sterile Spüllösung, 1000ml enthalten: Natriumchlorid 9,00g, Na ⁺ 154mmol/L und Cl ⁻ 154mmol/L
Führungsdraht Terumo mit hydrophiler Beschichtung	Microvention/Terumo, Aliso Viejo, CA, USA	distaler Außendurchmesser 0,012 In (0,30mm) proximaler Außendurchmesser 0,014 In (0,36mm) Drahtlänge 2m
Führungskatheter 8-Fr-Vista-Brite Tip	Cordis bzw. Cardinal Health, Dublin, Irland	Innendurchmesser 0,088 In (2,24mm) Katheterlänge 1m
Diagnostikkatheter Sidewinder Simmons Technique II (SIM2)	Cordis bzw. Cardinal Health, Dublin, Irland	Innendurchmesser 0,088 In (2,24mm) Katheterlänge 1m
Aspirations- bzw. Intermediärkatheter (Distal-Access-Catheter)		

Sofia 5F	Microvention/ Terumo, Aliso Viejo, CA, USA	Innendurchmesser Katheterende 0,055 In (1,40mm) Katheterlänge 1,25m
Sofia 6F Plus	Microvention/ Terumo, Aliso Viejo, CA, USA	Innendurchmesser Katheterende 0,070 In (1,78mm) Katheterlänge 1,25 + 1,31m
Mikrodraht Traxcess 14	Microvention/Terumo, Aliso Viejo, CA, USA	distaler Außendurchmesser 0,012 In (0,30mm) proximaler Außendurchmesser 0,014 In (0,36mm) Drahtlänge 2m
Mikrokatheter Neuroslider 21	Acandis GmbH, Pforzheim, Deutschland	Innendurchmesser 0,021 In (0,53mm) Katheterlänge 1,55m
Neuroslider 27	Acandis GmbH, Pforzheim, Deutschland	Innendurchmesser 0,027 In (0,7mm) Katheterlänge 1,55m
Rebar 18	Medtronic, Irvine, Kalifornien, USA	Innendurchmesser 0,021 In (0,53mm) Katheterlänge 1,53m
Stent-Retriever-Device Solitaire	Medtronic, Irvine, Kalifornien, USA	Größen (mm) 4, 6/ Länge (mm) 20- 30
Aperio	Acandis GmbH, Pforzheim, Deutschland	Größe (mm) 4,5/ Länge (mm) 30-40
Catch-Mini	Balt, Frankreich	Größe (mm) 3/ Länge (mm) 15-20
Blutgas-Monovette®	Sarstedt AG, Nürnberg, Deutschland	Nennvolumen: 1ml Verschluss: weiß/ orange Anschluss: Luerlock Länge und Durchmesser ohne Verschluss: 66 x 11mm

Nach Beendigung des interventionell radiologischen Eingriffes wurde die Hämostase des femoralen Zugangsweges entweder mit einer manuellen Kompression der punktierten Leiste oder einem arteriellen perkutanen Gefäßverschlussystem, das einen unmittelbaren Verschluss ermöglichte (Angio-Seal STS Plus, St. Jude Medical, St.Paul,

USA), sichergestellt. Der im Anschluss angelegte Druckverband wurde für 24 Stunden belassen. Für den Patienten bestand für diese Zeit auch eine Bettruhe.

Nach der Thrombektomie überwachte und behandelte man die Patienten auf einer neurologischen Intensivstation.

2.7 Blutgasanalyse (BGA)

2.7.1 Bearbeitung und automatisierte patientennahe on-side Messungen der entnommenen Blutgasproben

Die Probengewinnung mit Hilfe eines Mikrokatheters nach Aspiration des entsprechenden Totraumvolumens erfolgte im Rahmen der EVT durch die Interventionsradiologen. Die Zusammenstellung der benötigten Verbrauchsmaterialien, Kennzeichnung und die Messung der arteriellen Vollblutproben wurde von den Studienärzten durchgeführt. Vor der Probenentnahme des Untersuchungsmaterials wurde sichergestellt, dass das Blutentnahmeröhrchen für die jeweilige Entnahmelokalisation (lokal ischämisch und systemisch) mit der richtigen Patienten-Code-Nummer und Lokalisation gekennzeichnet war, um eine Verwechslung der Ergebnisse zu vermeiden und um eine eindeutige Identifikation zu gewährleisten. Der Entnahmezeitpunkt wurde übernommen und auf dem Blutentnahmeröhrchen (Monovette) dokumentiert. Für die Messungen verwendete man die Blutgas-Monovette® der Firma Sarstedt AG, Nürnberg, Deutschland, Präparierung: Calcium-balanciertes Heparin, Nennvolumen: 1ml, Verschluss weiß/ orange, Anschluss: Luerlock, Länge und Durchmesser ohne Verschluss: 66 x 11mm (Abbildung 2).

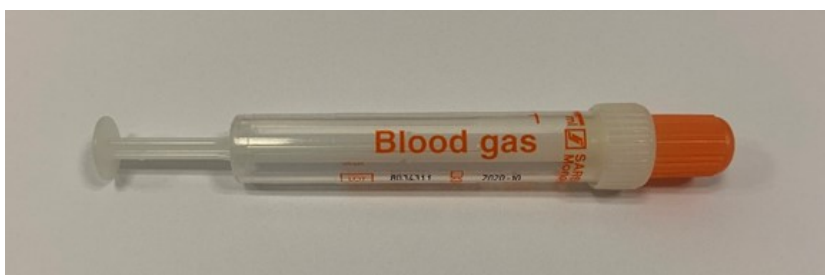


Abbildung 2: Blutgas-Monovette® der Firma Sarstedt AG, Nürnberg, Deutschland. Nennvolumen 1ml. Eigene Abbildung.

Diese 1ml Blutgas-Monovette® wurde über den Luer-Konus direkt an den Hub des Mikrokatheters konnektiert (siehe Abbildung 3), danach erfolgte die sterile Blutaspiration durch langsames Zurückziehen des Kolbens. Im Anschluss wurde die Monovette wiederum diskonnektiert. Sorgfältig wurde die Monovetten auf Luftkontamination geprüft und die enthaltenen Luftblasen entfernt. Durch mehrmaliges Rollen in den Handflächen wurde das Füllvolumen mit dem präheparinisierten Röhrchen durchmischt. Für den Transport wurde das Probenentnahmeröhrchen vollständig mit der orangefarbenen Schutzkappe verschlossen. Eine gesonderte Probenprozessierung und Probenvorbereitung (z.B. Zentrifugation und Aliquotierung) erfolgte nicht. Nach der Probenannahme durch den jeweiligen Studienarzt wurde das Probenröhrchen in den angrenzenden Schaltraum der Angiografieanlage gebracht, in der ein Arbeitsplatz mit dem Blutgasanalyzesystem RAPIDpoint der Serie 405 (Siemens Bayer Healthcare Diagnostics GmbH, Tarrytown, New York, NY, USA; Seriennummer: 11212) eingerichtet war. Um die eigentliche Messung der zu untersuchenden arteriellen Blutgasprobe zu starten, war es erforderlich die Patienten-Code-Nummer, Interventionsdatum, Entnahmezeitpunkt und Entnahmelokalisation über der Bedieneroberfläche zu hinterlegen. Alle verwendeten Daten wurden wiederum mit der beschrifteten Monovette abgeglichen. Nach Einbringung der Probenmonovette in das Blutgasanalyzesystem wurde in den Systemvoreinstellungen die Art der Probe definiert, d.h. arteriell. Zur Analyse der Probe wurde unverzüglich nach der Entnahme, innerhalb von 5 Minuten, der Luer-Konus der Einmalmonovette sorgfältig mit dem Probeneingang des Analysesystems verbunden. Automatisch aspirierte das Gerät unter anaeroben Bedingungen ein Probevolumen von 200µl der arteriellen Probe. Eine Zwischenlagerung erfolgte nicht, um eine zusätzliche präanalytische Fehlerquelle auszuschließen. Danach entfernte man die Monovette und entsorgte die verwendeten Probenröhrchen in einem Entsorgungsbehälter (DIN ISO 23907-1:2019). Innerhalb von 70 Sekunden wurden die Ergebnisse auf der Benutzeroberfläche angezeigt sowie ein automatisch generierter Ergebnisbericht (Papierform) erstellt. Nach technischer und medizinischer Validation durch die Studienärzte wurden die bettseitig gemessenen Blutgasparameter im Rahmen der Beobachtungsstudie in der internen Thrombektomiedatenbank dokumentiert.



Abbildung 3: Blutgas-Monovette® und Hub des Mikrokatheters nach der Blutaspiration. Eigene Abbildung.

2.7.2 Technischer Hintergrund und Funktionsweise des RAPIDpoint Systems der Serie 405

Für die in-vitro Diagnostik der arteriellen Vollblutproben wurde das Blutgas-Analysesystem RAPIDpoint der Serie 405 (Siemens Bayer Healthcare Diagnostics GmbH, Tarrytown, New York, NY, USA; Seriennummer: 11212) verwendet. Als Vielkanalanalysator konnten zeitgleich die Analyten des Säure-Basen-Haushaltes, des Oxygenierungsstatus des Blutes bzw. der CO-Oxymetrie und Elektrolyte bestimmt werden. Es wurde als separates Tischgerät (192) im Schaltraum der Angiografie an einem eigens dafür eingerichteten Arbeitsplatz betrieben (siehe Abbildung 4), um das Probenmaterial innerhalb des definierten Zeitfensters zu analysieren. Im Vergleich zu anderen Blutgasanalysesystemen und dem Labor-Goldstandard generiert das System valide und reproduzierbare Ergebnisse (193–196). Das Gerät wurde nur durch befugte und eingewiesene Anwender im Rahmen der Studie bedient. Die Einweisung am Arbeitsplatz nahm ein Techniker der Firma Siemens vor, der die Bedienung des Gerätes und die genauen Arbeitsabläufe zur Analyse von Probandenproben erläuterte.

Das System RAPIDpoint der Serie 405 ist 30cm breit, 42 cm tief und 55cm hoch. Das Gewicht (ohne Mess- oder Waschkassette) beträgt 15,5 kg. In Betrieb genommen wurde das Gerät am 05. Dezember 2018 durch einen Servicetechniker der Firma Siemens. Entsprechend den Herstellerangaben wurde eine technische Wartung, Kontrolle und Überwachung des Blutgasanalysators durchgeführt (197). Der RAPIDpoint 405 Blutgasanalysator wurde zum Point-of-Care-Einsatz (*engl.* POCT, patientennahe Sofortdiagnostik) angewendet (198). Mit Hilfe der Point- of- Care Analytik konnten die arteriellen Vollblutproben in unmittelbarer Nähe zum Patienten bestimmt werden (199). Arbeitstäglich führte das Point- of- Care-Messgerät eine vollautomatisierte komplette Kalibrierung im Intervall von 8 Stunden durch. Jederzeit war eine manuell ausgelöste Kalibrierung des Systems möglich. Im Notfall konnte die Kalibrierung für eine Probenanalyse unterbrochen werden. Im Studienzeitraum vom 18. Dezember 2018 bis 31. August 2020 fanden alle Messungen konsekutiv ohne Geräteausfall statt.

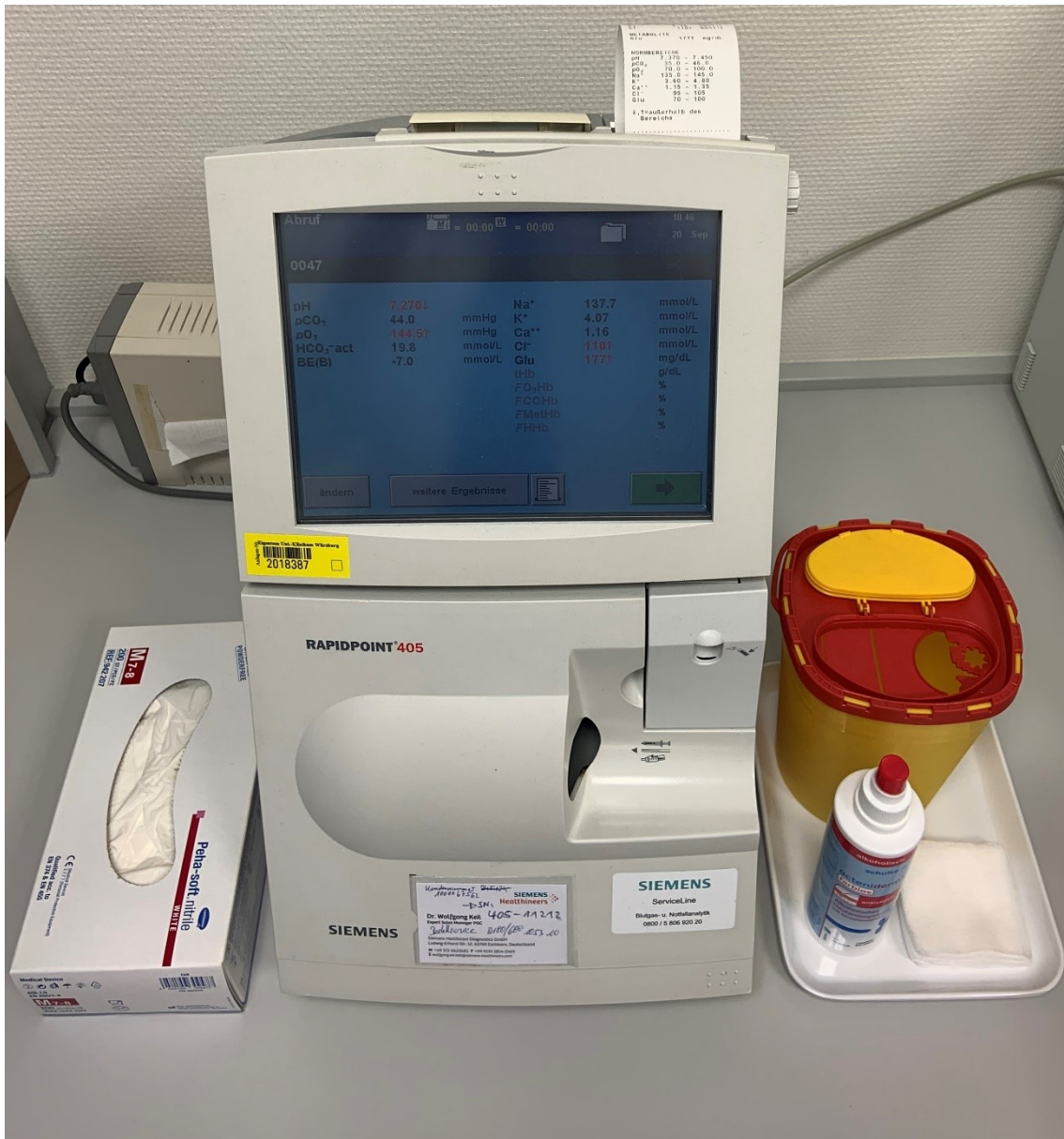


Abbildung 4: Arbeitsplatz und Messaufbau für die Blutgasanalyse mit dem RAPIDPoint der Serie 405 am Angiografearbeitsplatz. Eigene Abbildung.

Die folgenden Parameter wurden vom Blutgasanalysegerät Rapidpoint der Serie 405 direkt gemessen: pH-Wert des arteriellen Blutes, $p_a\text{CO}_2$ in mmHg und $p_a\text{O}_2$ in mmHg. Aus diesen Parametern errechneten sich HCO_3^- std in mmol/L, BE (B) in mmol/L und der Gesamt- CO_2 -Gehalt des Blutes (ctCO_2 in mmol/L) (200). Eine Verminderung des $p_a\text{CO}_2$ unter 32mmHg wurde als Hypokapnie definiert und eine Erhöhung des $p_a\text{CO}_2$ über 46mmHg als Hyperkapnie. Der $p_a\text{O}_2$ unter Raumluf ist altersabhängig. Bei einem Wert unter 70mmHg sprach man von arteriellen Hypoxämie, hingegen größer als 100mmHg

von einer Hyperoxämie (201). Definitionsgemäß war die aktuelle BE (B), die Pufferkonzentration der arteriellen Probe, die an Säure oder Base benötigt wurden, um einen physiologischen pH-Wert von 7,4 zu erreichen bei 37°C Körpertemperatur und einem mittleren normalen $p_a\text{CO}_2$ von 40mmHg. Ein Mangel an Pufferbasen wurde als negative Basenabweichung (*engl.* base excess) bezeichnet und mit einem Minus (-) gekennzeichnet (202). Das HCO_3^- std gab die Konzentration von Bikarbonat im Blutplasma bei 37°C Körpertemperatur und einem mittleren normalen $p_a\text{CO}_2$ von 40mmHg an.

Zusätzlich direkt gemessen wurden die Konzentrationen der folgenden Elektrolyte: Na^+ in mmol/L, K^+ in mmol/L, $i\text{Ca}^{2+}$ in mmol/L (frei, nicht-gebunden, ionisiert) und Cl^- in mmol/L. Der $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient wurde rechnerisch ermittelt. Mit Hilfe eines CO-Oxymetrie Messmoduls wurden die einzelnen Fraktionen (F) des Hämoglobins photometrisch bestimmt: Oxyhämoglobin (O_2Hb in %), Carboxyhämoglobin (COHb in %), Methämoglobin (MetHb in %) und Deoxyhämoglobin (HHb in %). Die Konzentration des Gesamthämoglobins (tHb in g/dl) ermittelte das Gerät aus der Gesamtheit aller gemessenen Hämoglobinfraktionen. Die tatsächliche Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ($s_a\text{O}_2$ in %) wurde durch den CO-Oxymeter berechnet und ist der Teil des O_2Hb am tHb. Eine direkte Messung mittels Konduktometrie erfolgte für den Hämatokritwert (Hct in %). Im nachfolgenden gibt Tabelle 4 einen Überblick über die erfassten Parameter.

Tabelle 4: Zusammenfassung aller gemessenen Parameter durch das Blutgasanalysesystem Rapidpoint der Serie 405.

Parameter	Bezeichnung	Einheit
Säure-Basen-Haushalt		
pH	arterieller pH-Wert des Blutes	
$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlendioxidpartialdruck	mmHg
$p_a\text{O}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck	mmHg
cHCO_3^- std	Standardbikarbonatkonzentration	mmol/L

BE (B)	<i>engl.</i> base excess aktuelle Basenabweichung	mmol/L
ctCO ₂	gesamter CO ₂ -Gehalt des Blutes	mmol/L
CO-Oxymetrie		
ctHb	<i>engl.</i> total Hb Gesamt-Hämoglobin	g/dl
Hct	Hämatokrit	%
saO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung	%
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin	%
COHb	Carboxyhämoglobin	%
MetHb	Methämoglobin	%
HHb	Deoxyhämoglobin	%
Elektrolyte		
Na ⁺	Natriumionenkonzentration	mmol/L
K ⁺	Kaliumionenkonzentration	mmol/L
iCa ²⁺	ionisierte Kalziumionenkonzentration	mmol/L
Cl ⁻	Chloridionen Konzentration	mmol/L
Metabolit		
Glu	D-Glukose	mg/dl

Die Quantifizierung der zu untersuchenden Analysate erfolgte über elektrochemische potentiometrische (elektrische Spannungsmessung), amperometrische (elektrische Stromstärkemessung) und konduktometrische (elektrische Widerstandsmessung) Sensoren (203), die in der Messkassette des RAPIDpoint der Serie 405 verbaut waren.

Die Messung des pH-Werts, $p_a\text{CO}_2$ und der Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und Cl^-) erfolgte über miniaturisierte ionenselektive Elektroden (ISE) mit Festkörpermembran auf Grundlage der Nernstsche-Gleichung (204). Die elektrochemische Messung basierte auf Spannungsdifferenzen entlang einer ionenselektiven Membran zwischen einer Mess- und Referenzelektrode ohne anliegenden Stromfluss. Die Messelektrode stellte eine pH-Glaselektrode (205) (206) und eine $p\text{CO}_2$ Elektrode nach Stow-Severinghaus (207) dar. Als Referenzelektrode diente eine Silber/Silberelektrode in Kaliumchlorid- und Silberchloridlösung. Die Potentialänderungen erschienen demnach proportional zur Wasserstoffionen-Aktivität, dem Partialdruck von CO_2 und der Ionenaktivität des jeweiligen Elektrolyts.

Zur Bestimmung des $p_a\text{O}_2$ und des Metaboliten Glu kamen amperometrische Enzymsensoren zum Einsatz. Mit Hilfe der $p_a\text{O}_2$ Elektrode nach Clark (208) wurden Stromflüsse bei konstant anliegender Spannung zwischen der Mess- und der Silber/Silberchlorid-Referenzelektrode gemessen. Der messbare Stromfluss verläuft zur gelösten Sauerstoffkonzentration proportional. Die Konzentration von Glu wurde mittels einer Glukoseoxidase- beschichteten Referenzelektrode bestimmt. Bei der Oxidation von Glu und dem entstehenden Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zeigte sich der resultierende Elektrolysestrom proportional zur Konzentration der Glu (209).

Der Hct wurde über die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit zwischen zwei Platinelektroden in einer Elektrolytlösung bei konstanter Spannung bestimmt. Dabei ergab sich eine umgekehrte Proportionalität zwischen der gemessenen Konduktivität und dem Volumenanteil der Erythrozyten des Bluts, dem Hct (203).

Die Erfassung der tHb und der einzelnen Fraktionen des Hämoglobins: O_2Hb , COHb, MetHb und HHb basierte auf spektralphotometrischer Absorptionstechnik. Grundlage der photometrischen Absorptionsmessungen bildete das Lambert-Beer-Gesetz (210). Das Photometer bestimmte die Extinktion bzw. Absorption A bei verschiedenen Wellenlängen und berechnete die Konzentration der Hämoglobinfraktionen und des Gesamthämoglobins mit Hilfe folgender Gleichung (211): $A = \varepsilon \times c \times d$

Dabei entsprachen A Absorption bei einer bestimmten Wellenlänge, ε (in $\text{L}/\text{mmol} \times \text{m}$) Extinktionskoeffizient der Hämoglobinfraktion, c (in mmol/L) Konzentration der Hämoglobinfraktion und d (in m) Wegstrecke des Lichts durch die Probe.

2.7.3 Qualitätssichernde Maßnahmen und automatisierte Kalibrierung des RAPIDpointsystems der Serie 405

Das Blutgasanalyse-System RAPIDpoint der Serie 405 arbeitete mit Mess- und Waschkassetten. Die Messkassette beinhaltete alle für die Messungen und zur automatischen Systemkalibrierung erforderlichen Reagenzien und Sensoren. Alle 14 Tage erfolgte der Wechsel einer Waschkassette, die Messkassette verfiel nach spätestens 28 Tagen. Danach wurden sie jeweils durch eine neue Kassette entsprechend den Angaben des Herstellers ersetzt. Die Messkassetten lagerten im Kühlschrank bei einer Temperatur um etwa 7°C. Dieser befand sich im Schaltraum des Angiografieraums. Die Waschkassetten verblieben im Raum bei einer Temperatur von etwa 20°C.

Die Gewährleistung entsprechender Qualität bzw. Genauigkeit der Messergebnisse, erforderte eine Qualitätskontrollanalyse (QK-Analyse) des BGA-Gerätes. Routinemäßig wurde arbeitstäglich eine Probenanalyse zur Überprüfung der Qualität durchgeführt. Als Kontrollproben wurden Ampullen mit gebrauchsfertigen Lösungen (Rapid QC Complete, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Deutschland) verwendet.

Bestand eine analysierte Kontrolle die Konzentrationsanalyse nicht, wurde der Parameter durch das Gerät automatisch deaktiviert. Die Sperre für weitere Messungen konnte durch die Studienärzte aufgehoben und die Messungen wieder freigegeben werden. Auch bei einem Wechsel der Messkassette konnten Parameter reaktiviert werden. Das System überprüfte die Ergebnisse mit den vom Hersteller angegebenen Zielbereichen. Nach einem Kassettenwechsel oder einer Qualitätskontrollanalyse führte das Gerät eine vollautomatisierte komplette Kalibrierung durch.

2.8 Datenerhebung

Sowohl zur Datenerhebung als auch zur intraprozeduralen Probengewinnung wurde ein monozentrisches, prospektives und bereits publiziertes Protokoll entwickelt, um demografische, klinische, (neuro-)radiologische, interventionelle Basisinformationen der Patienten zu dokumentieren. Wurde am CT-Arbeitsplatz bei einem Patienten die Indikation zum intraarteriellen Rekanalisationsverfahren gestellt, begann die Dokumentation grundlegender Patientendaten (*engl.* baseline characteristics) nach standardisiertem Vorgehen: Patientenalter, Geschlecht, Verlegungsmodus, Symptombeginn bzw. unbekanntes Zeitfenster bei unklarem Symptombeginn, NIHSS

zur Aufnahme, systolischer und diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz, erhaltene i.v. Thrombolyse, ggf. mit Zeitpunkt, durchgeführte Bildgebungsmodalitäten und Zeitpunkt der nicht-invasiven Bildgebung. Zeitgleich verständigte die MTR-A den verantwortlichen Studienarzt, damit die Vorbereitungen zur Probengewinnung und den Messungen am Angiografie Arbeitsplatz mit ausreichender Vorlaufzeit gestartet werden konnten. Der Studienarzt prüfte zunächst die Kriterien zum Patienteneinschluss, die bis zum aktuellen Zeitpunkt möglich waren und stellte die notwendigen Monovetten bereit. Die prospektiv erhobenen angiografisch-interventionellen Daten umfassten ferner: invasive Lokalisation des Gefäßverschlusses anhand der digitalen Subtraktionsangiografiebilder, invasive Gefäßsubokklusion bzw. residueller antegrader Bypassfluss, invasiver Kollateralstatus der leptomeningealen Anastomosen entsprechend dem Score of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology/Society of Interventional Radiology (*ASITN/SIR*) for conventional angiography (212), Anzahl der zur Rekanalisation benötigten Retriever Manöver und die Qualität der Reperfusion anhand des extended final thrombolysis in cerebral infarction score (eTICI) (213). Ein eTICI von ≥ 2 bis 5 wurde als eine erfolgreiche Rekanalisation betrachtet, d.h. eine Reperfusion von mehr als 50% des ursprünglich hypoperfundierten Gefäßterritoriums. Zusätzlich wurden die periprozeduralen Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zum Beginn der endovaskulären Therapie (Zeitpunkt der Leistenpunktion, *engl.* „Symptom Onset-to-Groin time“), der Zeitraum nach Durchführung des CT und der Leistenpunktion (*engl.* „Imaging-to-Groin puncture time“), das Intervall vom Symptombeginn zur Rekanalisation (*engl.* „Symptom Onset-to-Recanalization time“) und das Intervall von der Leistenpunktion bis zum first pass (*engl.* „Groin Puncture-to-first device deployment time“) erfasst. Diese Intervallzeiten dienen auch dem Qualitätsmanagement. Sorgfältig wurden die Intervallzeiten vom Symptombeginn zum Entnahmezeitpunkt der jeweiligen arteriellen Blutgasprobe in der lokal ischämischen Zirkulation und in der systemischen Zirkulation der ipsilateralen ACI dokumentiert.

Während des stationären Aufenthaltes der Patienten wurden weitere klinische Verlaufsdaten prospektiv erhoben und in die Datenbank aufgenommen: kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Vorhofflimmern, Rauchen, die verordnete Medikation, insbesondere antihypertensive Therapie, Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulation. Bei den kardiovaskulären Komorbiditäten wurden entweder vorbestehende Diagnosen und/oder Erstdiagnosen während des stationären Aufenthaltes berücksichtigt. Die Erstdiagnosen wurden nach den aktuell geltenden Leitlinien gestellt (214,215).

Das Ausmaß der Infarktdemarkierung zur stationären Aufnahme im nativen CT wurde mithilfe des ASPECTS_baseline dokumentiert (216). Anhand der Kontrollbildgebung nach der Thrombektomie wurde der ASPECTS_follow-up (FU) bestimmt. Das native CT wurde zwischen dem ersten und zweiten postinterventionellen Tag (bis 48 Stunden nach der Rekanalisation) durchgeführt. Die einfache Differenz zwischen ASPECTS_baseline zur stationären Aufnahme und ASPECTS_FU nach der Rekanalisation wurde berechnet als ASPECTS_decay (Δ ASPECTS). Der Wert des Δ ASPECTS definierte, ob das Infarktausmaß im prä- und postinterventionellen Vergleich konstant, progredient oder regredient war (217). Die postinterventionelle Beurteilung der Blutungskomplikation wurde morphologisch auf Basis der Heidelberg Bleeding Classification (HBC) (218) eingeteilt. In dieser Klassifikation wurden intrakranielle Blutungen nach ihrer Ausdehnung und Verteilungsmuster differenziert. Die Unterteilung ist in Tabelle 5 veranschaulicht. Die Auswertung und Analyse erfolgte von zwei Studienärzten in Schwerpunktweiterbildung.

Tabelle 5: Heidelberg Bleeding Classification (HBC) modifiziert nach Kummer (218). HI, hemorrhagic infarction; PH, parenchymal hematoma.

Kategorie	Erläuterung
1	Hämorrhagische Transformation des Infarktareals
1a	petechiale Blutungen, nicht raumfordernd
1b	konfluierende petechiale Blutungen, nicht raumfordernd
1c	parenchymatöse Blutung weniger als 30% des Infarktareals
2	
	intrazerebrale parenchymatöse Blutung im Infarktareal und darüber hinaus
	parenchymatöse Blutung mehr als 30% des Infarktareals, raumfordernd
3	
	intrazerebrale Blutung außerhalb des Infarktareals oder intrakraniell-extrazerebrale Blutung

3a	parenchymatöse Blutung außerhalb des Infarktareals
3b	intraventrikuläre Blutung
3c	Subarachnoidalblutung (SAB)
3d	Subduralblutung (SDH)

Der posttherapeutische NIHSS wurde 48 Stunden nach der Rekanalisation bestimmt. Zur Entlassung wurde der modifizierte Rankin Score (mRS) (219,220) erhoben. In 6 Kategorien (0 Punkte Gesundheit, 6 Tod) wurde die Behinderung des Patienten in einer standardisierten Skala beschrieben (siehe Tabelle 6). Eine funktionelle Unabhängigkeit wurde bei einem mRS \leq 0 bis 2 angenommen. Weiterhin erfasst wurde die Mortalität im Krankenhausaufenthalt.

Tabelle 6: Modified Rankin Scale (mRS) modifiziert nach Swieten (220).

Kategorie	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung. Der Patient kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Geringgradige Funktionseinschränkung. Der Patient ist unfähig alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten zu verrichten, kann die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe erledigen.
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung. Der Patient bedarf Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. mit Hilfsmitteln (Rollator, Gehstock) gehen.
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung. Der Patient benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe bzw. Hilfsmittel gehen.

5	Schwere Behinderung. Der Patient ist bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe und Aufmerksamkeit.
6	Tod

Alle erhobenen Daten wurden fortlaufend in einer Thrombektomiedatenbank unter Verwendung der Excel-Software (Microsoft Corporation, 2018. Microsoft Excel, der Microsoft Deutschland GmbH) dokumentiert. Auf diese Datenbank hatten ausschließlich die verantwortlichen Studienärzte Zugriff. Die Organisation dieser Studie, die Datenerhebung, das Datenmanagement sowie die Datenauswertung erfolgte dabei durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des UKW (Direktor: Prof. Dr. Mirko Pham).

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und grafische Darstellung der ermittelten Daten unter Benutzung der Statistiksoftware GraphPad Prism (Version 6.01 für Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com) nahm der Promovend und Studienarzt Jörn Feick vor. Die Ergebnisse für die demografischen, klinisch-radiologischen und interventionellen Charakteristika wurden als Median mit einem Interquartilsabstand (IQR) angegeben, alle anderen als Median mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI). Auf Normalverteilung wurden die Daten mittels D'Agostino and Pearson Omnibus Test geprüft. Um auf signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen BGA-Parametern der lokal-ischämischen und systemischen Probenentnahmelokalisationen zu testen, wurde bei normalverteilten Daten der gepaarte, zweiseitige Student-t-Test verwendet sowie bei nicht-normalverteilten Daten der Wilcoxon-Test. Die Datensätze wurden in einer Tabelle für die jeweilige Entnahmelokalisation gegenübergestellt und zusätzlich statistisch signifikante Ergebnisse in einem Streudiagramm grafisch dargestellt. Es wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um einen monotonen Zusammenhang zwischen den ischämischen Säure-Basen-, Elektrolyt- und Oxymetrieänderungen und a) der Ischämiedauer, b) dem Infarktausmaß vor und nach der EVT (gemessen anhand ASPECTS_baseline, ASPECTS_FU und Δ ASPECTS) und c) dem klinischen Schweregrad vor und nach der EVT (bewertet anhand des NIHSS_baseline und

NIHSS_follow-up) wiederzugeben. Zur Beurteilung der Assoziationsstärke wurde bei dem nicht-normalverteilten Merkmal der Ischämiedauer und den ordinalskalierten Variablen ASPECTS und NIHSS die Spearman-Korrelation (Rang-Korrelationskoeffizient) bestimmt (221). Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman lag zwischen -1 und +1, d.h. es bestand kein Zusammenhang, wenn $r=0$; falls $r=+1$ lag ein perfekter positiver Zusammenhang vor. Nach Cohen wurde von einem geringen Zusammenhang ausgegangen, wenn der Betrag des Korrelationskoeffizienten $|r|>0,1$ aufwies. Ein moderates Korrelationsniveau wurde zwischen 0,3 und 0,5 angenommen, ein Korrelationskoeffizient $|r|>0,5$ als ein starker Zusammenhang bewertet (222). Die statistisch signifikanten Korrelationsanalysen wurden jeweils grafisch dargestellt. In dieser Dissertationsarbeit wurde ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ bei der Durchführung festgelegt, d.h. p-Werte (bzw. Signifikanzwerte) kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen (223). Die statistische Auswertung führte Herr Jörn Feick durch.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Darstellung der Patientenkohorte

Zwischen dem 12.Dezember 2018 und dem 31.August 2020 wurden $n=366$ Patienten, die mittels EVT bei einem symptomatischen proximalen Großgefäßverschluss im anterioren Stromgebiet am UKW behandelt wurden, hinsichtlich der Voraussetzungen für einen Studieneinschluss anhand des Studienprotokolls beurteilt. Der prospektive Patientenfluss ist als Flussdiagramm in Abbildung 5 dargestellt.

Von diesen 366 Patienten wurden $n=48$ Patienten aufgrund einer EVT bei einem Gefäßverschluss der hinteren Zirkulation ausgeschlossen, und weitere $n=11$ Patienten wurden ausgeschlossen, da sie Gefäßverschlüsse in bilateralen oder multifokal unilateralen Stromgebieten hatten, die nicht dem Stromgebiet der ipsilateralen ACI und MCA entsprachen. Bei $n=50$ Patienten zeigten sich vor der lokal ischämischen Probenentnahme eine angiografisch bestätigte Subokklusion (antegrader Blutfluss vor bzw. während der Blutentnahme) des betroffenen hirnversorgenden Gefäßes oder eine spontane ($n=3/50$) bzw. intravenöse (i.v.) Thrombolyse-assoziierte ($n=2/50$) Rekanalisation. Die intraprozedurale Probengewinnung der lokal ischämischen Blutprobe über den Mikrokatheter wurde bei allen verbliebenen $n=257$ Patienten

versucht. Die präzise insuläre Lokalisation des Mikrokatheters distal des Thrombus/Embolus konnte in allen n=257 Patienten angiografisch bestätigt werden.

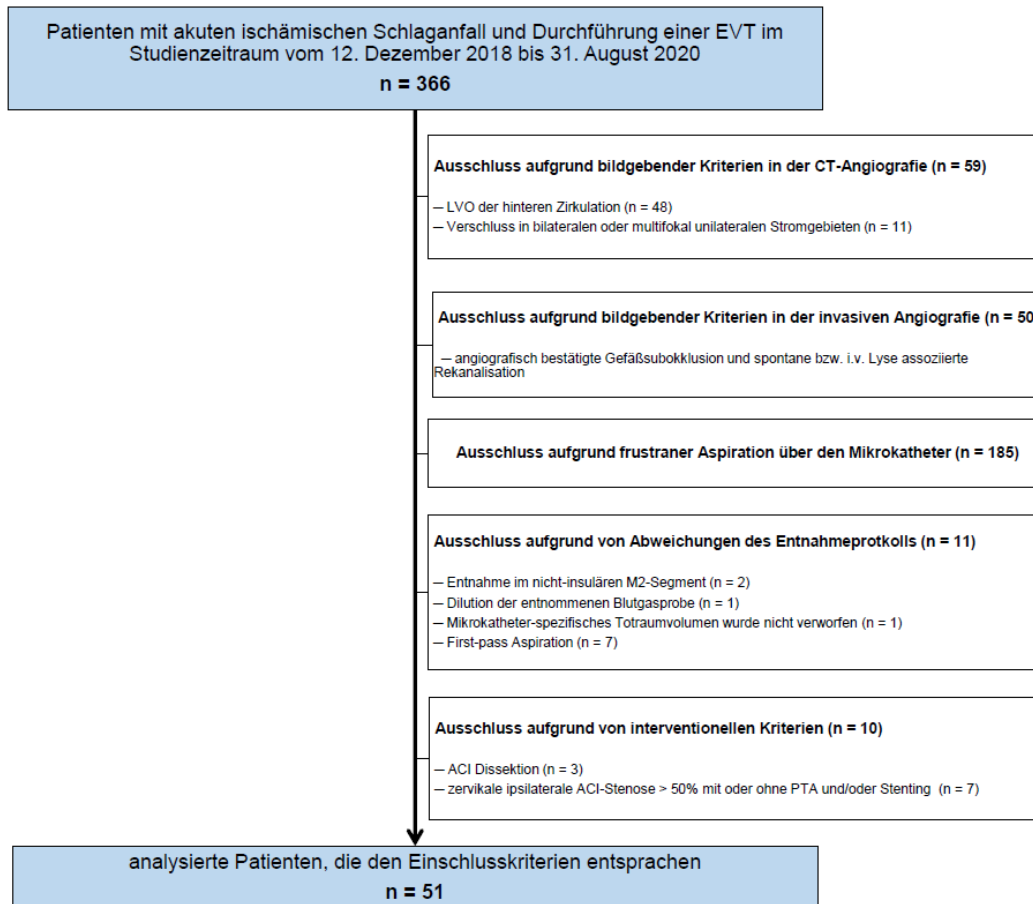


Abbildung 5: Flussdiagramm zu den Ein- und Ausschlusskriterien anhand des prospektiven Studienprotokolls. ACI, A. carotis interna; PTA, perkutane transluminale Angioplastie. Eigene Abbildung.

Die Entnahme von 1 ml arteriellen Vollbluts aus der lokal-ischämischen Zirkulation gelang in n=185/257 (72%) Patienten nicht. In n=72/257 (28%) war eine insuläre Probengewinnung möglich. Von diesen 72 Patienten führte bei weiteren n=11 Patienten eine Abweichung vom Entnahmeprotokoll zum Ausschluss, entweder weil die Probenentnahme zu weit distal stattfand (n=2), die gewonnene Blutgasprobe akzidentell mit Spüllösung verdünnt wurde (n=1), das Mikrokatheter spezifische Totraumvolumen nicht verworfen wurde (n=1) oder aufgrund eines alleinigen, direkten Aspirationsmanöver (ADAPT, A Direct Aspiration First Pass Technique) (224), das zur Rekanalisation führte (n=7). Ebenfalls nicht einbezogen wurden drei Patienten, bei denen der Gefäßverschluss auf dem Boden einer primären oder sekundären zervikalen ACI-Dissektion bestand. Anhand des vordefinierten Studienprotokolls wurden sieben

Patienten ausgeschlossen, die eine ipsilaterale ACI-Abgangsstenose aufwiesen, die größer als 50% war, intraprozedural mit/ohne perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und/oder mit Stent-Device versorgt wurden.

Somit erfüllten insgesamt n=51 Patienten die Einschlusskriterien zur Aufnahme in diese prospektive Beobachtungsstudie. Damit wurden n=102 arterielle Blutgasproben (51 lokal ischämische Proben und 51 intraindividuelle systemische Referenzproben) in die Datenanalyse einbezogen und ausgewertet.

3.2 Hauptpatientencharakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Insgesamt erfüllten n=51 Patienten die prädefinierten klinisch-radiologischen und sampling Einschlusskriterien. Die demografischen, klinischen- radiologischen und interventionellen Charakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt. In dem eingeschlossenen Patientenkollektiv (n=51) waren n=34 Patienten (66,6%) weiblich und n=17 Patienten (33,3%) männlich. Das Alter der Patienten lag im Median bei 78 Jahren (Interquartilsabstand (IQR) 69–83). Der jüngste Patient war 37 Jahre alt, die älteste eingeschlossene Patientin 93 Jahre alt. 22 Patienten waren 80 Jahre oder älter, dies entspricht einem Anteil von 43,1%.

Als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor zeigte sich der arterielle Hypertonus, den n=45 Patienten (88,2%) zum Zeitpunkt der Aufnahme hatten, gefolgt vom Vorhofflimmern, welches sich bei n=34 Patienten (66,6%) fand. Zehn Patienten (19,6%) hatten einen Diabetes mellitus und bei n=16 Patienten (31,4%) ließ sich eine Hypercholesterinämie erfassen. Sechs Patienten (11,8%) gaben an aktuell zu rauchen, acht Patienten (15,7%) waren ehemalige Raucher, n=37 Patienten (72,5%) waren Nichtraucher.

Von den n=51 Patienten erhielten n=45 (88,2%) zum Aufnahmezeitpunkt antihypertensive Medikation, n=13 (25,5%) nahmen Thrombozytenaggregationshemmer ein und n=20 (39,2%) hatten eine vorbestehende Therapie mit Antikoagulantien. Bezüglich der Behandlung mit Antikoagulantien nahmen acht (15,7%) Patienten den Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon ein, neun (17,6%) Patienten waren auf direkte orale Antikoagulanzen (NOAK) eingestellt und drei (5,9%) wurden mit einem Heparin antikoaguliert.

Bei Aufnahme der Patienten wurde im Rahmen des Basismonitorings systolischer und diastolischer Blutdruck (in mmHg) bestimmt. Der systolische Blutdruck lag im Median (IQR) bei 161 (150–178) mmHg, der diastolische Blutdruck im Median (IQR) bei 89 (75–99) mmHg, die mediane Herzfrequenz bei 80 (IQR) (71–96) Schlägen pro Minute. Der NIHSS zur Aufnahme befand sich im Median (IQR) bei 13 (8–17). N=17 Patienten (33,3%) hatten einen Schlaganfall mit unklarem Symptombeginn oder wiesen einen Zeitpunkt auf, zu dem die neurologischen Beschwerden noch nicht bestanden („last seen well“). Das native CT zeigte im Median einen ASPECTS_baseline von 9 (IQR) (8–9). Der Anteil der Patienten, die eine systemische i.v. Thrombolyse mit rt-PA und eine EVT erhielten, ist mit n=17 Patienten (33,3%) aufgeführt. Demnach bekamen n=34 Patienten (66,6%) eine alleinige mechanische Rekanalisation.

Die Datenerfassung der relevanten Zeitintervalle ist in der Tabelle 7 deskriptiv dargestellt. Die durchschnittliche Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie (Zeitpunkt der Leistenpunktion) betrug im Median (IQR) 255 (181–353) Minuten. Der Zeitraum nach Durchführung des CT und der Leistenpunktion umfasste im Median (IQR) 45 (32–57) Minuten. Das Intervall vom Symptombeginn zur Rekanalisation lag bei 336 Minuten im Median (IQR) (313–462). Das Intervall von der Leistenpunktion bis zum first pass wies im Median (IQR) 40 (32–49) Minuten auf. Das Intervall vom Symptombeginn bis zur lokalen ischämischen Probenentnahme distal des thromboembolischen Verschluss lag im Median (IQR) bei 274 (205–369) Minuten. Demgegenüber stand der Median (IQR) der arteriell-systemischen Kontrollblutentnahme in der ipsilateralen zervikalen ACI nach der Rekanalisation mit 360 (310–458) Minuten.

Der invasive Kollateralscore nach ASITN wurde im Median (IQR) mit 2 (0–3) bestimmt. Das angiografische Rekanalisationsergebnis wurde mit dem eTICI-Score nach dem interventionellen Eingriff bewertet. Ein technisch erfolgreiches Rekanalisationsergebnis (eTICI \geq 2b50) erreichten n=41 Patienten (80,4%). Die Anzahl der zur finalen Reperfusion benötigten, Retriever-Manöver war im Median 2 (IQR) (1–4). Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein proximaler arterieller Gefäßverschluss im vorderen Stromgebiet des Circulus arteriosus Willisii detektiert. Davon war bei n=15 Patienten (29,4%) die Verschlusslokalisation die distale A. carotis interna (Sub-Karotis-T-Segment). Sieben Patienten (13,7%) hatten ein Karotis-T-Verschluss, der terminalen Aufzweigung der A. carotis interna. Bei n=19 Patienten (37,3%) lag eine Okklusion im M1-Segment der A. cerebri media vor, in n=17 (33,3%) Fällen war das dominante M2-Segment das initial verschlossene intrakranielle Gefäß.

In der ersten Kontrollbildgebung nach der Intervention zeigte sich der ASPECTS_follow-up im Median (IQR) bei 8 (6–9). Das native CT wurde zwischen dem ersten und zweiten postinterventionellen Tag durchgeführt (bis 48 Stunden nach der Rekanalisation). Im follow-up CT fanden sich bei zwei Patienten (3,9%) komplett demarkierte Infarkte im Stromgebiet der A. cerebri media, gemessen anhand eines ASPECTS_follow-up von 0. Weitere sieben Patienten (13,7%) wiesen im follow-up eine ausgedehnte Infarktdemarkation (Infarzierung über die Hälfte des MCA-Territoriums) auf. Die postinterventionelle Beurteilung der Blutungskomplikation wurde morphologisch auf Basis der Heidelberg Bleeding Classification (HBC) definiert. Eine intrakranielle Blutung trat bei acht Patienten (15,7%) auf. In dem postprozeduralen CT zeigten drei Patienten (5,9%) eine petechiale Transformation (entsprechend HBC 1a und 1b). Ein intraparenchymales Hämatom (HBC 2) entwickelte ein Patient (2,0%). Bei zwei Patienten (3,9%) wurden Subarachnoidalblutungen (HBC 3c) beobachtet. Der postinterventionelle NIHSS_follow-up wurde bis zu 48 Stunden nach der Rekanalisation bestimmt und betrug im Median (IQR) 12 (4–18). Bei Entlassung betrug der modifizierte Rankin Score (mRS) im Median (IQR) 3 (1–4). N=20 Patienten (39,2%) erreichten bis zur Entlassung eine funktionelle Unabhängigkeit (mRS ≤ 0 bis 2) und konnten sich selbstständig versorgen. Sieben Patienten (13,7%) sind während der stationären Behandlung verstorben und n=44 Patienten (86,3%) sind nach Hause, in Pflegeeinrichtungen, in eine andere Klinik oder in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen worden.

Tabelle 7: Häufigkeit soziodemographischer Daten, kardiovaskulärer Risikofaktoren, verordneter Medikation, diagnostischer und therapeutischer, neuroradiologischer Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs. Die Daten sind dargestellt als Nummer (in Prozentangaben) für kategoriale Variablen, oder als Median (IQR) für kontinuierliche Variablen. ACI, A. carotis interna; ASPECTS, Alberta Stroke Program Early CT Score; eTICI, extended Thrombolysis in Cerebral Infarction; NOAK, neue orale Antikoagulantien; IQR, Interquartilsabstand; i.v. rtPA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; M1/M2, M1- bzw. proximales M2-Segment der A. cerebri media. *berücksichtigt wurden auch mehrere Verschlüsse in einem Stromgebiet.

Parameter	analysierte Patienten (n=51)
<i>Soziodemographie</i>	
Alter, Jahre, Median (IQR)	78 (69–83)
Anteil an Frauen, n (%)	34 (66,7)
Anteil 80 Jahre oder älter, n (%)	22 (43,1)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)	
Arterieller Hypertonus	45 (88,2)
Diabetes mellitus	10 (19,6)
Hypercholesterinämie	16 (31,4)
Vorhofflimmern	34 (66,7)
Rauchen	
Aktivraucher	6 (11,8)
Ehemalige Raucher	8 (15,7)
Nichtraucher	37 (72,5)
Verordnete Medikation, n (%)	
Antihypertensive Therapie	45 (88,2)
Antithrombotische Therapie-Antiaggregation	13 (25,5)
Antithrombotische Therapie-Antikoagulation	20 (39,2)
Phenprocoumon	8 (15,7)
Direkte orale Antikoagulanzen (NOAK)	9 (17,6)
Heparin	3 (5,9)
Klinische-Radiologische Eckdaten bei Aufnahme	
Systolischer Blutdruck in mmHg, Median (IQR)	161 (150–178)
Diastolischer Blutdruck in mmHg, Median (IQR)	89 (75–99)
Herzfrequenz pro Minute, Median (IQR)	80 (71–96)
NIHSS, Median (IQR)	13 (8–17)
Unbekanntes Zeitfenster, n (%)	17 (33,3)
ASPECTS, Median (IQR)	9 (8–9)
Therapie des ischämischen Schlaganfalls	
intravenöse rt-PA-Behandlung	
Anteil lysierter Patienten, n (%)	17 (33,3)
Endovaskuläre Behandlung	
Invasive Verschlusslokalisation*	
A. carotis interna, n (%)	15 (29,4)
Karotis-T, n (%)	7 (13,7)
A. cerebri media	36 (70,6)

M1, n (%)	19 (37,3)
M2, n (%)	17 (33,3)
Lokalisation des Verschlusses, rechts, n (%)	19 (37,3)
Retrieving-Manöver, Median (IQR)	2 (1–4)
Kollateralstatus invasiv, Median (IQR)	2 (0–3)
Ausmaß der Reperfusion, eTICI, n (%)	
0	2 (3,9)
1	1 (2,0)
2a	7 (13,7)
2b50	10 (19,6)
2b67	15 (29,4)
2c	5 (9,8)
3	11 (21,6)
Erfolgreiche Rekanalisation (eTICI 2b50, 2b67, 2c, 3), n (%)	41 (80,4)
Prozessintervalle der EVT, Minuten, Median (IQR)	
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion „Symptom Onset-to-Groin time“	255 (181–353)
Zeitraum nach Durchführung CT und Leistenpunktion „Imaging-to-Groin puncture time“	45 (32–57)
Zeitraum zwischen Symptombeginn und Rekanalisation „Symptom Onset-to-Recanalization time“	336 (274–424)
Zeitraum zwischen Leistenpunktion und first pass „Groin Puncture-to-clot/ first device deployment time“	40 (32–49)
<i>Probeentnahme, Minuten, Median (IQR)</i>	
Zeitraum zwischen Symptombeginn und ischämischer Entnahme	274 (205–369)
Zeitraum zwischen Symptombeginn und systemischer Entnahme	360 (310–458)
<i>Outcome</i>	
Modified Rankin Scale zur Entlassung, Median (IQR)	3 (1–4)
Modified Rankin Score von 0-2 zur Entlassung, n (%)	20 (39,2)
NIHSS 48h nach der Intervention, Median (IQR)	9 (4–16)
ASPECTS 48h nach der Intervention, Median (IQR)	8 (6–9)
Intrakranielle Blutung, n (%)	8 (15,7)
Mortalität im Krankenhaus, n (%)	7 (13,7)

3.3 Arterielle Blutgasanalyse in der lokal ischämischen und systemischen Makrozirkulation im Vergleich zum Normbereich

Zum Vergleich des Säure-Basen-Haushaltes und der Ionenveränderungen der entnommenen arteriellen BGA-Proben im lokal ischämischen und im systemischen Blut wurden Normbereiche von Siggaard-Andersen et al. (225) und Cowley et al. (201) herangezogen. Zu berücksichtigen ist, dass keine einheitliche Definition für den Normbereich existiert und dass diese vom Lebensalter, Körpergröße und -gewicht und Geschlecht abhängig ist (200). Die Normbereiche, bezogen auf eine arterielle BGA-Probe, den Median und das 95%-Konfidenzintervall (KI) aus der ischämischen und systemischen Zirkulation, sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Zur systematischen Auswertung des Säure-Basen-Status wurden nachfolgende Parameter verwendet: (1) pH-Wert (2) p_aO_2 (3) p_aCO_2 (4) BE (B) (5) HCO_3^- std und (6) s_aO_2 . Die in der ipsilateralen zervikalen ACI gewonnene Vollblutprobe diente als intraindividuelle Qualitäts- und Referenzkontrolle.

(1) Die pH- Messung ergab im unteren Normbereich liegende ischämische und systemische Werte ($pH_{ischämisch}=7,38$ vs. $pH_{systemisch}=7,37$; Norm: 7,36–7,45). (2) Die Konzentration des p_aO_2 war in beiden Lokalisationen hyperoxäm ($p_aO_{2ischämisch}=185,3\text{mmHg}$ vs. $p_aO_{2systemisch}=193,6\text{mmHg}$; Norm: 70–95mmHg). (3) Die Patienten wiesen eine Normokapnie in der ischämischen und systemischen Probe auf ($p_aCO_{2ischämisch}=36,94\text{mmHg}$ vs. $p_aCO_{2systemisch}=38,62\text{mmHg}$; Norm: 32–46mmHg). (4) Die Pufferbasenkonzentration war in beiden Probenentnahmelokalisationen im Vergleich zum Normalbereich reduziert, der Basenüberschuss war negativ ($BE_{ischämisch}=-3,04\text{mmol/L}$ vs. $BE_{systemisch}=-3,28\text{mmol/L}$; Norm: -2–+3mmol/L). (5) In beiden Proben war die HCO_3^- std normal ($HCO_3^-_{ischämisch}=22,10$ mmol/L vs. $HCO_3^-_{systemisch}=21,28\text{mmol/L}$; Norm: 21–26mmol/L). (6) Die s_aO_2 des Hämoglobins im arteriellen Blut war in der jeweiligen Lokalisation ($s_aO_{2ischämisch}=98,67\%$ vs. $s_aO_{2systemisch}=98,84\%$; Norm: 95–99%) ebenso normal.

Folgende Elektrolytkonzentrationen wurden in beiden Proben betrachtet: (7) Na^+ (8) K^+ (9) $Na^+ : K^+$ -Quotient, (10) iCa^{2+} und (11) Cl^- .

(7) Die Na^+ -Konzentration lag in der ischämischen und systemischen Zirkulation im Referenzbereich ($Na^+_{ischämisch}=138,5\text{mmol/L}$ vs. $Na^+_{systemisch}=137,6\text{mmol/L}$; Norm 135–145mmol/L). (8) In der lokal ischämischen Makrozirkulation beobachtete man eine Hypokaliämie ($K^+_{ischämisch}=3,44\text{mmol/L}$) gegenüber dem Normalbereich (3,6–5,2mmol/L).

Die Kaliumionenkonzentration in der systemischen Zirkulation war normal ($K^+_{\text{systemisch}}=3,64\text{mmol/L}$). (9) Der $\text{Na}^+:\text{K}^+$ Quotient war in beiden Entnahmeprobe erhöht ($\text{Na}^+:\text{K}^+\text{-Quotient}_{\text{ischämisch}}=41,74$ vs. $\text{Na}^+:\text{K}^+\text{-Quotient}_{\text{systemisch}}=40,38$; Norm: 27,9–37,5). (10) Eine normale Konzentration im Blutplasma in beiden Proben fand man für $i\text{Ca}^{2+}$ ($i\text{Ca}^{2+}_{\text{ischämisch}}=1,11\text{mmol/L}$ vs. $i\text{Ca}^{2+}_{\text{systemisch}}=1,12\text{mmol/L}$; Norm: 1,15–1,25mmol/L). (11) Die Konzentration von Cl^- lag im Median in der ischämischen Probe und in der systemischen Probe im hochnormalen Referenzbereich ($\text{Cl}^-_{\text{ischämisch}}=107,7\text{mmol/L}$ vs. $\text{Cl}^-_{\text{systemisch}}=107,0\text{mmol/L}$; Norm: 98–108mmol/L).

Tabelle 8: Parameter der arteriellen Blutgasanalyse während des akuten ischämischen Schlaganfalls jeweils für die lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation sowie der Normalbereich bezogen auf eine arterielle Probe. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%- Konfidenzintervall. Der pH-Wert wurde mit dem gepaarten, zweiseitigen T-Test geprüft, die übrigen Parameter mit dem Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test. Ein Signifikanzwert von $p<0,05$ festgelegt.

BGA-Parameter	ischämisch	systemisch	p	Normalbereich, arteriell
pH	7,38 (7,37 – 7,4)	7,37 (7,35 – 7,38)	0,0019	7,36 – 7,45
p_aCO_2 (mmHg)	36,94 (34,87 – 39,01)	38,62 (36,77 – 40,46)	0,16	32 – 46
p_aO_2 (mmHg)	185,3 (160,5 – 210,1)	193,6 (166,8 – 220,3)	0,0350	70 – 95
HCO_3^- std (mmol/L)	22,1 (21,02 – 23,17)	21,82 (20,98 – 22,66)	0,52	21 – 26
BE (B) (mmol/L)	-3,04 (-4,32 – -1,76)	-3,28 (-4,29 – -2,28)	0,64	-2 – +3
ct CO_2 (mmol/L)	22,27 (21,03 – 23,5)	22,4 (21,46 – 23,35)	0,85	23 – 27
Hct (%)	34,69 (32,7 – 36,68)	33,97 (31,87 – 36,06)	0,1	35 – 47
tHb (g/dl)	11,7 (11,04 – 12,37)	11,45 (10,75 – 12,15)	0,09	12 – 16
sO_2 (%)	98,67 (98,23 – 99,11)	98,84 (98,48 – 99,21)	0,16	95 – 99
O_2Hb (%)	97,88 (97,41 – 98,35)	98,09 (97,7 – 98,48)	0,19	96 – 100
COHb (%)	0,47 (0,36 – 0,57)	0,46 (0,34 – 0,58)	0,52	0 – 2
MetHb (%)	0,32 (0,24 – 0,41)	0,29 (0,21 – 0,38)	0,23	0 – 1,5
HHb (%)	1,34 (0,9 – 1,77)	1,17 (0,81 – 1,53)	0,14	0 – 5

Na ⁺ (mmol/L)	138,5 (137,1 – 139,8)	137,6 (136,6 – 138,6)	0,11	135 – 145
K ⁺ (mmol/L)	3,44 (3,29 – 3,59)	3,64 (3,44 – 3,85)	0,0081	3,6 – 5,2
Na ⁺ : K ⁺ Quotient	41,74 (38,38 – 45,1)	40,38 (36,07 – 44,69)	0,0048	27,9 – 37,5
iCa ²⁺ (mmol/L)	1,11 (1,07 – 1,15)	1,12 (1,09 – 1,16)	0,26	1,15 – 1,25
Cl ⁻ (mmol/L)	107,7 (105,9 – 109,6)	107 (105,1 – 108,8)	0,42	98 – 108
Glu (mg/dl)	122,3 (108,8 – 135,8)	122 (109 – 135)	0,99	55 – 100

3.4 Intraindividuelle Vergleich und grafische Darstellung der Parameter des Säure-Basen-Status, der Elektrolyte und der CO-Oxymetrie der ischämischen und systemischen Zirkulation

Im nächsten Schritt wurden die Mediane der Proben in der lokal ischämischen und systemischen Zirkulation der 51 eingeschlossen Patienten auf signifikante Unterschiede getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 gegenübergestellt. Zusätzlich wurden signifikante Unterschiede der Parameter zwischen den beiden Proben und nicht signifikante Unterschiede zwischen den Probeentnahmelokalisationen in einem Streudiagramm in den Abbildungen 6 und 7 sowie 8 bis 11 visualisiert.

Im ischämischen Gefäßterritorium zeigte sich eine signifikante alkaline Tendenz des pH-Wertes im Vergleich zur systemischen Zirkulation (+0,14%; $pH_{\text{ischämisch}}=7,38$ (95%- KI: 7,37–7,40) vs. $pH_{\text{systemisch}}=7,37$ (95% KI: 7,35–7,38); $p=0,0019$ (Abb. 6 A)). Außerdem lässt sich in der ischämischen Kollateralzirkulation ein signifikant niedriger p_aO_2 hinter dem Gefäßverschluss als im systemischen Kreislauf erfassen (-4,29%; $p_aO_{2\text{ischämisch}}=185,3\text{mmHg}$ (95%- KI: 160,5–210,1mmHg) vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=193,6\text{mmHg}$ (95%- KI: 166,8–220,3mmHg); $p=0,0350$ (Abb. 6 B)).

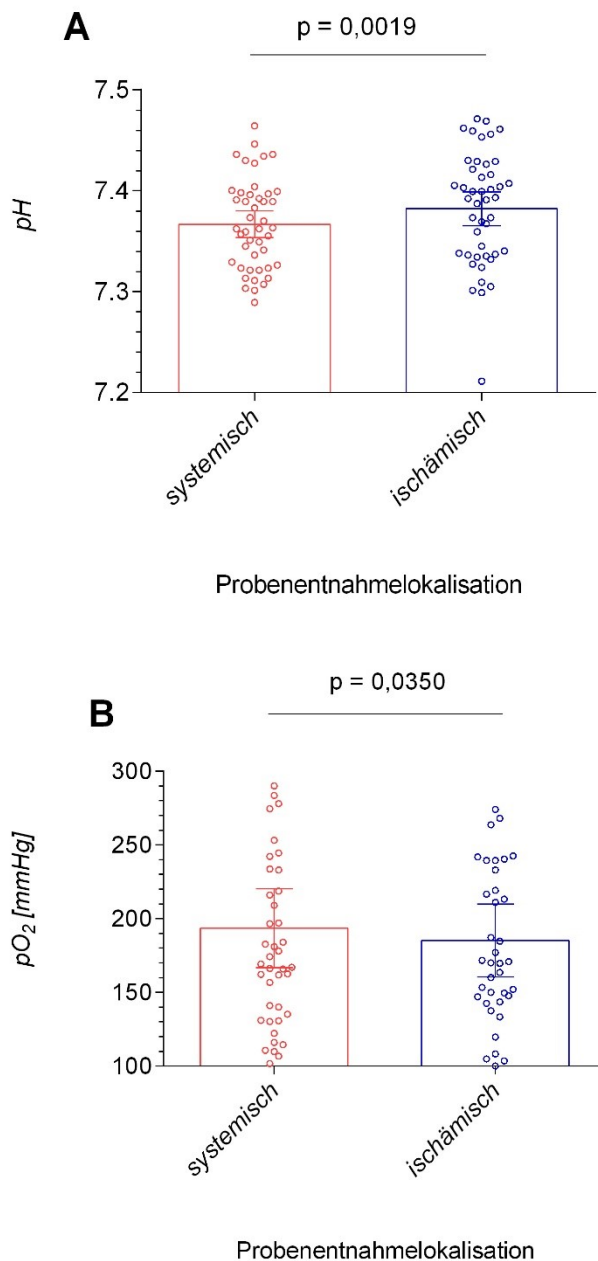


Abbildung 6: Die Streudiagramme zeigen den pH-Wert (A) und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck p_aO_2 (B) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Beim pH-Wert wurde der gepaarte, zweiseitige T-Test genutzt, $p = 0,0019$. Beim p_aO_2 wurde mit Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test geprüft, $p = 0,0350$.

In der Analyse der Elektrolyte ist der $Na^+ : K^+$ -Quotient in der ischämischen Makrozirkulation signifikant höher als in der systemischen Kontrollprobe (+3,29%; $Na^+ : K^+$ -Quotient_{ischämisch}=41,74 (95%- KI: 38,38–45,10) vs. $Na^+ : K^+$ -Quotient_{systemisch}=40,38 (95%- KI: 36,07–44,69); $p=0,0048$ (Abb. 7 A). Der Median der}}

Kaliumkonzentration ist signifikant niedriger in der ischämischen Zirkulation als im systemischen Kreislauf (-5,49%; $K^+_{\text{ischämisch}}=3,44\text{mmol/L}$ (95%- KI: 3,29–3,59mmol/L) vs. $K^+_{\text{systemisch}}=3,64\text{mmol/L}$ (95%- KI: 3,44–3,85mmol/L); $p=0,0081$ (Abb. 7 B).

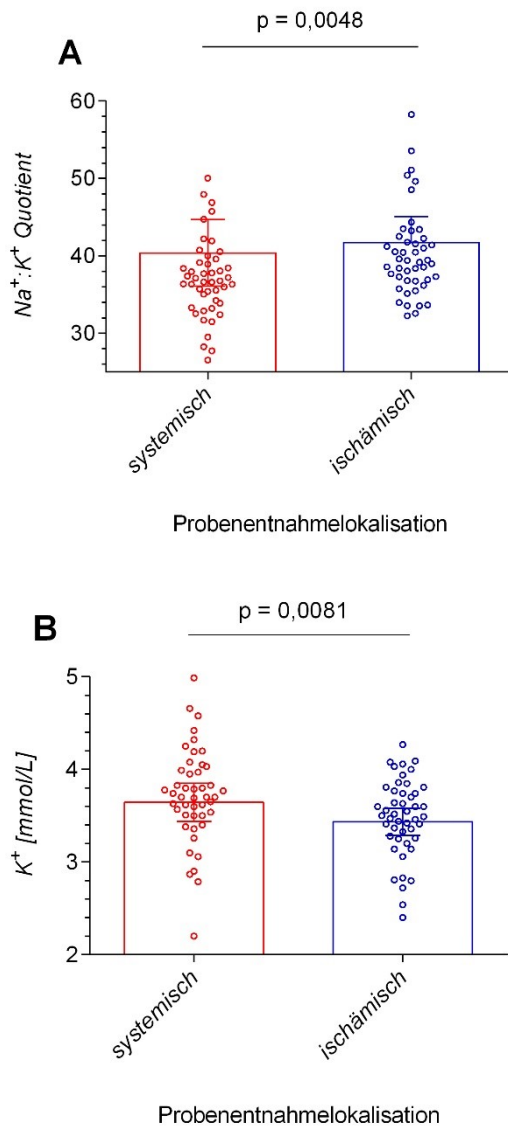


Abbildung 7: Die Streudiagramme zeigen den Na⁺:K⁺ Quotient (A) und die Kaliumkonzentration K⁺ (B) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test genutzt, Na⁺:K⁺ Quotient $p = 0,0048$ und K⁺ $p = 0,0081$.

Beim Vergleich der Parameter des Säure-Basen-Haushalt zwischen der ischämischen und systemischen Lokalisation ergeben sich für die 51 Patienten hinsichtlich des $p_a\text{CO}_2$ ($p_a\text{CO}_{2\text{ischämisch}}=36,94\text{mmHg}$ (95%- KI: 34,87–39,01mmHg) vs. $p_a\text{CO}_{2\text{systemisch}}=38,62\text{mmHg}$ (95%- KI: 36,77–40,46mmHg); $p=0,16$ (Abb. 8 A)); der HCO_3^- std ($\text{HCO}_{3\text{ischämisch}}=22,10\text{mmol/L}$ (95%- KI: 21,02–23,17mmol/L) vs. HCO_3^-

systemisch=21,28mmol/L (95%- KI: 20,98–22,66mmol/L); p=0,52 (Abb. 8 B)); BE (B) ($BE_{\text{ischämisch}}=-3,04\text{mmol/L}$ (95%- KI: -4,32–-1,76mmol/L) vs. $BE_{\text{systemisch}}=-3,28\text{mmol/L}$ (95%- KI: -4,29– -2,28mmol/L); p=0,64 (Abb. 8 C)) und $ctCO_2$ ($ctCO_{2\text{ischämisch}}=22,27\text{mmol/L}$ (95%- KI: 21,03–23,5mmol/L) vs. $ctCO_{2\text{systemisch}}=22,4\text{mmol/L}$; (95%- KI: 21,46–23,35mmol/L); p=0,85 (Abb. 8 D)) im Median in beiden Entnahmelokalisation keine signifikanten Unterschiede.

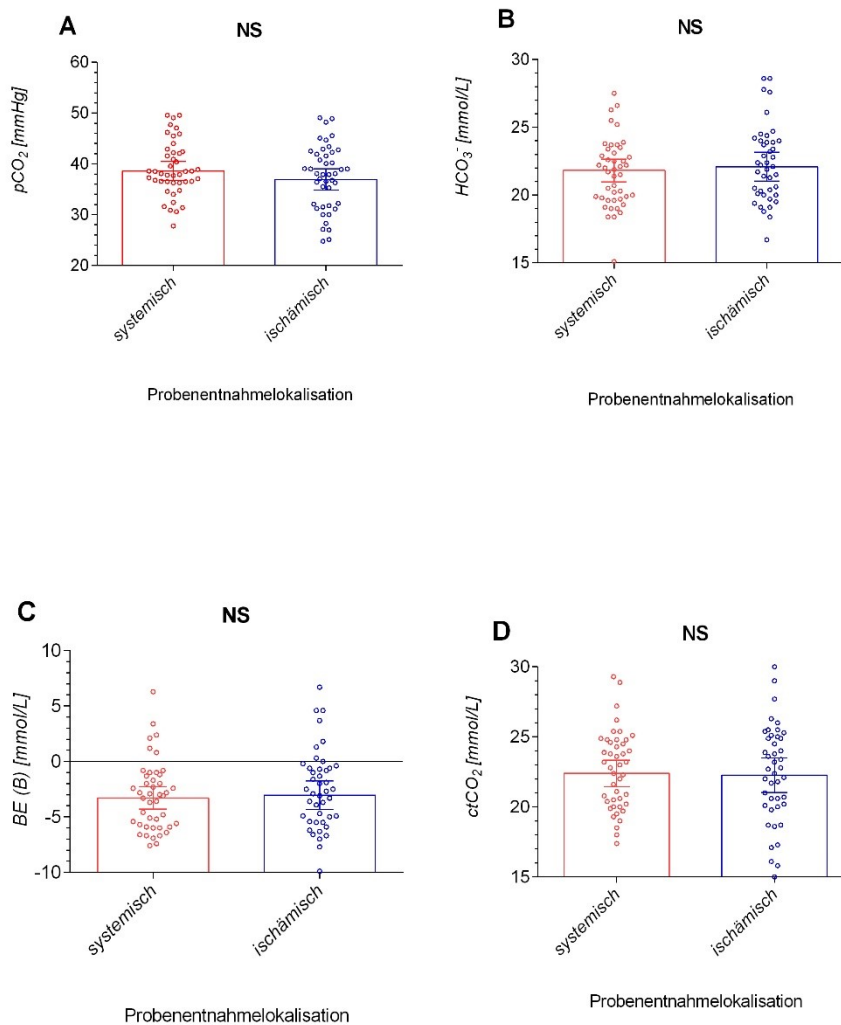


Abbildung 8: Die Streudiagramme zeigen den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck p_aCO_2 (A), die Standardbikarbonatkonzentration HCO_3^- (B), die Basenabweichung BE (B) (C) und das Gesamt- CO_2 -Gehalt des Blutes $ctCO_2$ (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test genutzt, jeweils nicht signifikant (NS).

Ebenfalls keine signifikanten Differenzen zeigten sich bei den folgenden Parametern des Oxygenierungsstatus des Blutes (CO-Oxymetrie): Hct ($Hct_{\text{ischämisch}}=34,69\%$ (95%- KI:

32,7–36,68%) vs. $Hct_{systemisch}=33,97\%$ (95%-KI: 31,87–36,06%); $p=0,10$ (Abb. 9 A)); tHb ($tHb_{ischämisch}=11,7g/dl$ (95%-KI: 11,04–12,37g/dl) vs. $tHb_{systemisch}=11,45g/dl$ (95%-KI: 10,75–12,15g/dl); $p=0,09$ (Abb. 9 B)); s_aO_2 ($s_aO_{2ischämisch}=98,67\%$ (95%-KI: 98,23–99,11%) vs. $s_aO_{2systemisch}=98,84\%$ (95%-KI: 98,48–99,21%); $p=0,16$ (Abb. 9 C)); O_2Hb ($O_2Hb_{ischämisch}=97,88\%$ (95%-KI: 97,41–98,35%) vs. $O_2Hb_{systemisch}=98,09\%$ (95%-KI: 97,70–98,48%); $p=0,19$ (Abb. 9 D)); $COHb$ ($COHb_{ischämisch}=0,47\%$ (95%-KI: 0,36–0,57%) vs. $COHb_{systemisch}=0,46\%$ (95%-KI: 0,34–0,58); $p=0,52$ (Abb. 10 A)); $MetHb$ ($MetHb_{ischämisch}=0,32\%$ (95%-KI: 0,24–0,41%) vs. $MetHb_{systemisch}=0,29\%$ (95%-KI: 0,21–0,38%); $p=0,23$ (Abb. 10 B)) und HHb ($HHb_{ischämisch}=1,3\%$ (95%-KI: 0,90–1,77%) vs. $HHb_{systemisch}=1,17\%$ (95%-KI: 0,81–1,5%); $p=0,14$ (Abb. 10 C)).

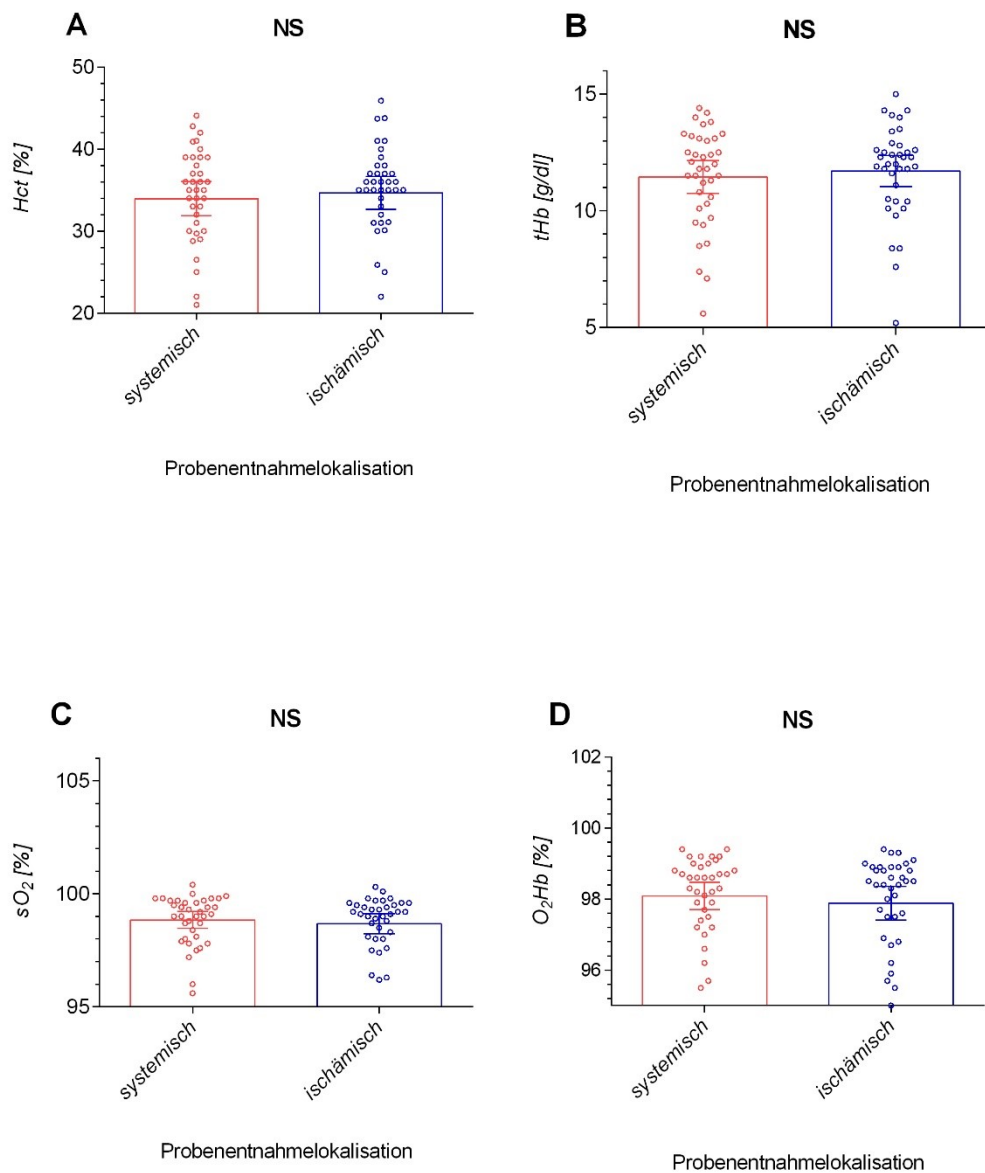


Abbildung 9: Die Streudiagramme zeigen den Hämatokrit Hct (A), das Gesamthämoglobin tHb (B), die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sO₂ (C) und das Oxyhämoglobin O₂Hb (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genutzt, jeweils nicht signifikant (NS).

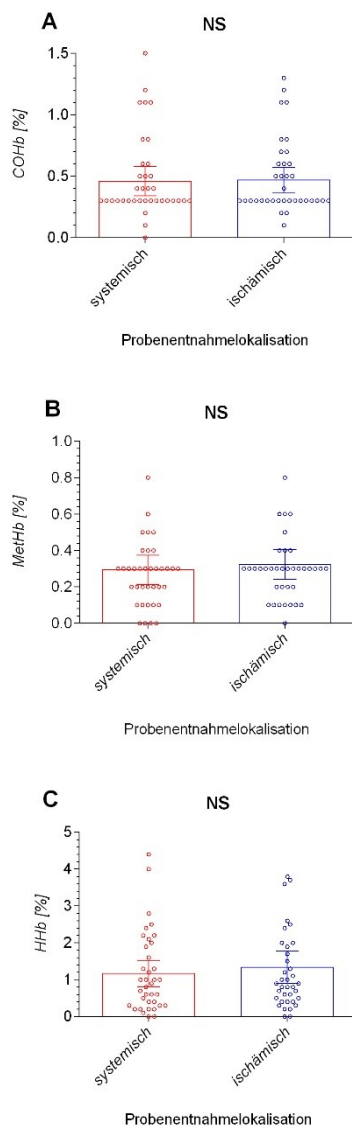


Abbildung 10: Die Streudiagramme zeigen den Carboxyhämoglobin COHb (A), das Methämoglobin Methb (B) und das Deoxyhämoglobin HHb (C) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test genutzt, jeweils nicht signifikant (NS).

Der Vergleich der Elektrolyte in der ischämischen und systemischen Zirkulation ergab keine signifikanten Unterschiede bei der Na^+ -Konzentration ($\text{Na}^+_{\text{ischämisch}}=138,5\text{mmol/L}$ (95%-KI: 137,1–139,8mmol/L) vs. $\text{Na}^+_{\text{systemisch}}=137,6\text{mmol/L}$ (95%- KI: 136,6–138,6mmol/L); $p=0,11$ (Abb. 11 A)); iCa^{2+} ($\text{iCa}^{2+}_{\text{ischämisch}}=1,11\text{mmol/L}$ (95%- KI: 1,07–1,15mmol/L) vs. $\text{iCa}^{2+}_{\text{systemisch}}=1,12\text{mmol/L}$ (95%-KI: 1,09–1,16mmol/L); $p=0,26$ (Abb. 11 B)) und Cl^- ($\text{Cl}^-_{\text{ischämisch}}=107,7\text{mmol/L}$ (95%-KI: 105,9–109,6mmol/L) vs. $\text{Cl}^-_{\text{systemisch}}=107,0\text{mmol/L}$ (95%-KI: 105,1–108,8 mmol/L); $p=0,42$ (Abb. 11 C)). Der

Vergleich der Glukosekonzentration in beiden Proben ($\text{Glu}_{\text{ischämisch}}=122,3\text{mg/dl}$ (95%-KI: 108,8–135,8mg/dl) vs. $\text{Glu}_{\text{systemisch}}=122,0\text{mg/dl}$ (95%- KI: 109–135mg/dl); $p = 0,99$ (Abb. 11 D)) konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen.

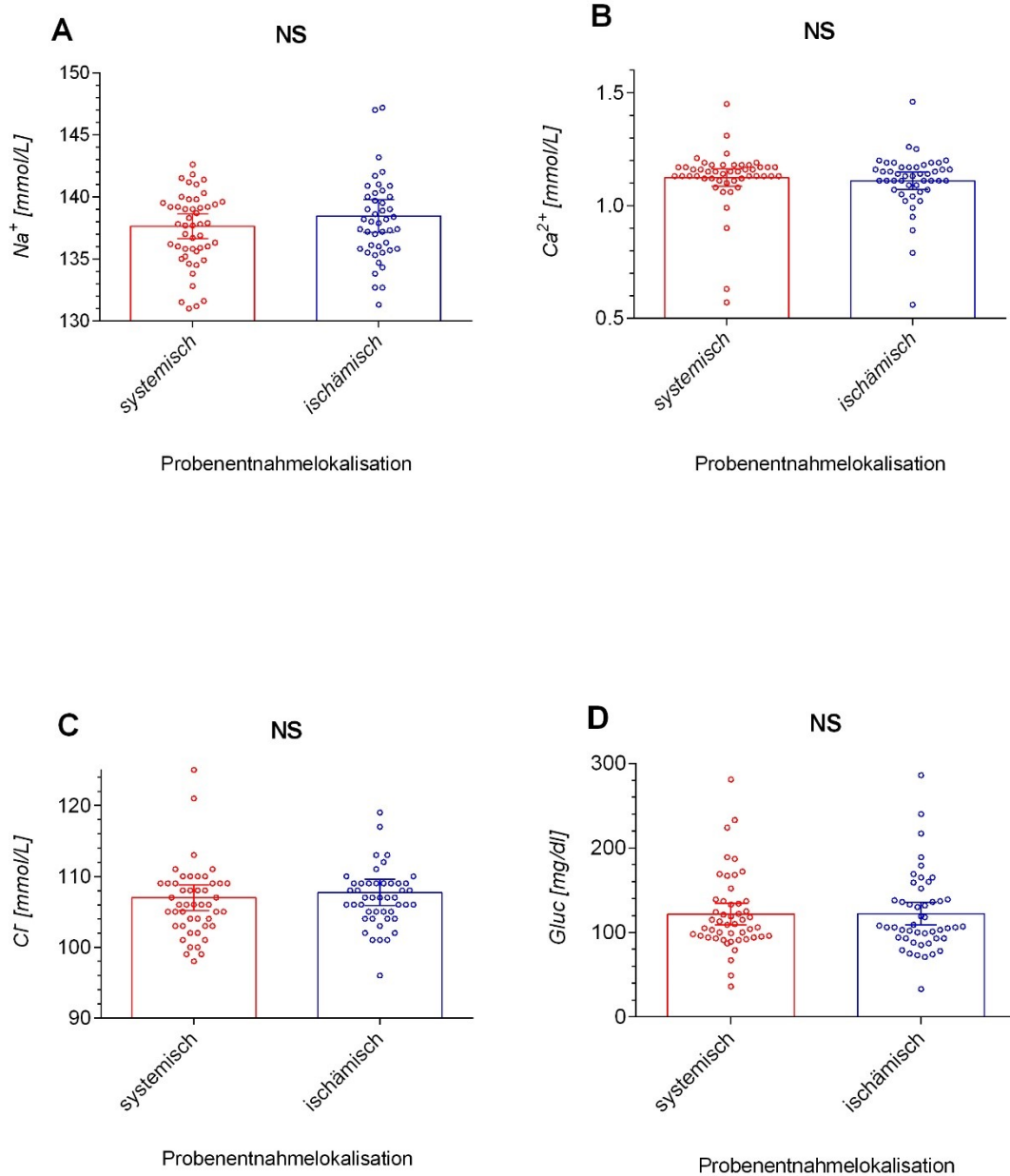


Abbildung 11: Die Streudiagramme zeigen die Konzentration von Na^+ (A), die Konzentration von iCa^{2+} (B), die Konzentration des Cl^- (C) und die Konzentration des Gluc (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. Die Daten sind dargestellt als Median mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Es wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test genutzt, jeweils nicht signifikant (NS).

3.5 Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und der Ischämiedauer

Der Spearman Rank Korrelationstest wurde verwendet, um Assoziationen zwischen Parametern des Säure-Basen-Haushaltes und der Ionen im ischämischen makrovaskulären Kompartiment sowie der Ischämiedauer zu betrachten. Als Surrogat-Marker für die Dauer der Ischämie wurde das Intervall vom Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der ischämischen Probenentnahme (unmittelbar vor Rekanalisation) definiert. Das Zeitintervall (*engl.* „Time from stroke onset to cerebral ischemic pial sampling“) betrug im Median (IQR) 274 (205 – 369) Minuten. Der lokal ischämische pH war moderat negativ mit diesem Zeitintervall assoziiert, allerdings knapp ohne statistische Signifikanz (-0,36 95% KI: -0,65–0,02; p=0,0549 (Abb. 12)), d.h. der lokal ischämische pH zeigte eine zeitabhängige azidotische Tendenz. Zusätzlich war die lokal ischämische Konzentration von HCO_3^- std (-0,34 95%-KI: -0,63–0,05); p=0,0740) und BE (B) (-0,34 95%-KI: -0,63–0,05; p=0,0742) ebenso moderat negativ mit dem Intervall bis zur ischämischen Entnahme assoziiert, wiederum jeweils ohne statistische Signifikanz. Tabelle 9 gibt einen Überblick über den Korrelationskoeffizienten r nach Spearman und dem p-Wert.

Tabelle 9: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA- Parametern und der Ischämiedauer. Die Daten sind dargestellt als Korrelationskoeffizient r nach Spearman und dem p-Wert.

Ischämischer Parameter	Dauer der Ischämie Spearman-Korrelationskoeffizient r (95% -KI)	p
pH	-0,36 (-0,65 – 0,02)	0,0549
p_aCO₂ (mmHg)	-0,17 (-0,51 – 0,22)	0,39
p_aO₂ (mmHg)	-0,21 (-0,54 – 0,17)	0,27
HCO₃⁻ std (mmol/L)	-0,34 (-0,63 – 0,04)	0,0740
BE (B) (mmol/L)	-0,34 (-0,63 – 0,05)	0,0742
ctCO₂ (mmol/L)	-0,27 (-0,59 – 0,12)	0,16
Hct (%)	-0,14 (-0,28 – 0,52)	0,5
tHb (g/dl)	0,17 (-0,25 – 0,54)	0,4
sO₂ (%)	-0,13 (-0,51 – 0,29)	0,53
O₂Hb (%)	-0,03 (-0,43 – 0,38)	0,89
COHb (%)	0,06 (-0,35 – 0,46)	0,76

MetHb (%)	-0,21 (-0,57 – 0,21)	0,31
HHb (%)	0,13 (-0,29 – 0,51)	0,53
Na⁺ (mmol/L)	-0,19 (-0,52 – 0,18)	0,3
K⁺ (mmol/L)	0,12 (-0,25 – 0,47)	0,51
Na⁺: K⁺ Quotient	0,14 (-0,16 – 0,42)	0,35
iCa²⁺ (mmol/L)	-0,18 (-0,51 – 0,21)	0,35
Cl⁻ (mmol/L)	-0,04 (-0,33 – 0,4)	0,83
Glu (mg/dl)	0,27 (-0,11 – 0,58)	0,15

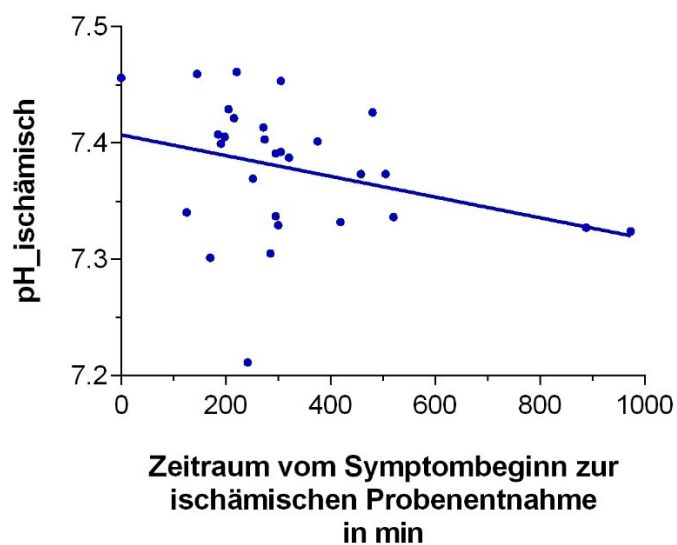


Abbildung 12: Explorative Assoziationsanalyse zwischen pH-Wert im ischämischen makrovaskulären Kompartiment und dem Intervall vom Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der ischämischen Probenentnahme.

3.6 Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und dem Infarktausmaß vor und nach mechanischer Rekanalisation

Der Zusammenhang zwischen den lokal ischämischen BGA-Parametern und dem Infarktausmaß im prä- und postinterventionellen Vergleich (anhand des ASPECTS_baseline und ASPECTS_follow-up) wurde mit Hilfe des Korrelationstestes nach Spearman durchgeführt. Die Ergebnisse des Korrelationskoeffizienten r nach Spearman und der p -Wert für den Test der Nullhypothese wurden tabellarisch zusammengefasst in Tabelle 10. Weiter werden die statistisch signifikanten

Assoziationen der explorativen Analyse graphisch in den Abbildungen 13 A-C und 14 dargestellt.

Tabelle 10: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA- Parametern und dem Infarktausmaß prä- und postinterventionell (ASPECTS_baseline und ASPECTS_follow-up). Die Daten sind dargestellt als Korrelationskoeffizient r nach Spearman und der p-Wert.

Ischämischer Parameter	ASPECTS_baseline	p	ASPECTS_follow-up	p
	Spearman r (95% -KI)		Spearman r (95% -KI)	
pH	0,18 (-0,13 – 0,46)	0,23	-0,02 (-0,32 – 0,29)	0,89
p _a CO ₂ (mmHg)	0,15 (-0,16 – 0,44)	0,31	0,08 (-0,23 – 0,37)	0,61
p _a O ₂ (mmHg)	-0,13 (-0,42 – 0,19)	0,41	-0,02 (-0,32 – 0,29)	0,90
HCO ₃ ⁻ std (mmol/L)	0,23 (-0,09 – 0,50)	0,14	0,02 (-0,29 – 0,32)	0,89
BE (B) (mmol/L)	0,23 (-0,08 – 0,50)	0,14	0,02 (-0,28 – 0,33)	0,88
ctCO ₂ (mmol/L)	0,21 (-0,1 – 0,49)	0,16	0,01 (-0,3 – 0,31)	0,97
Hct (%)	0,18 (-0,17 – 0,49)	0,29	0,06 (-0,28 – 0,39)	0,72
tHb (g/dl)	0,18 (-0,16 – 0,49)	0,28	0,07 (-0,26 – 0,4)	0,69
sO ₂ (%)	-0,1 (-0,43 – 0,24)	0,54	0,04 (-0,30 – 0,37)	0,83
O ₂ Hb (%)	-0,02 (-0,35 – 0,32)	0,93	0,1 (-0,25 – 0,42)	0,56
COHb (%)	0,04 (-0,37 – 0,31)	0,84	-0,04 (-0,37 – 0,3)	0,82
MetHb (%)	-0,2 (-0,5 – 0,15)	0,25	-0,11 (-0,43 – 0,24)	0,54
HHb (%)	0,11(-0,24 – 0,41)	0,53	-0,04 (-0,37 – 0,31)	0,83
Na ⁺ (mmol/L)	-0,13 (-0,41 – 0,17)	0,39	-0,34 (-0,58 – -0,05)	0,0205
K ⁺ (mmol/L)	0,3 (0 – 0,55)	0,0409	0,02 (-0,28 – 0,31)	0,91
Na ⁺ : K ⁺ -Quotient	-0,32 (-0,56 – -0,02)	0,0305	-0,09 (-0,38 – 0,22)	0,57
iCa ²⁺ (mmol/L)	0,26 (-0,05 – 0,52)	0,09	0,01 (-0,3 – 0,31)	0,97
Cl ⁻ (mmol/L)	-0,35 (-0,59 – -0,06)	0,0176	-0,2 (-0,47 – 0,11)	0,19
Glu (mg/dl)	0,06 (-0,24 – 0,35)	0,69	0,04 (-0,26 – 0,33)	0,78

Die lokal ischämische Kaliumkonzentration (r=0,3, p=0,0409) war signifikant moderat positiv mit dem Infarktausmaß (ASPECTS_baseline) vor der Intervention assoziiert (Abb. 13 A). Der lokal ischämische Na⁺:K⁺-Quotient (r=-0,32, p=0,0305) war moderat signifikant negativ mit dem Infarktausmaß zur Aufnahme (ASPECTS_baseline) assoziiert (Abb. 13 B). Die lokal ischämische Konzentration von Cl⁻ (r=-0,35, p=0,0176) zeigte eine moderat signifikant negative Assoziation mit dem ASPECTS_baseline (Abb. 13 C).

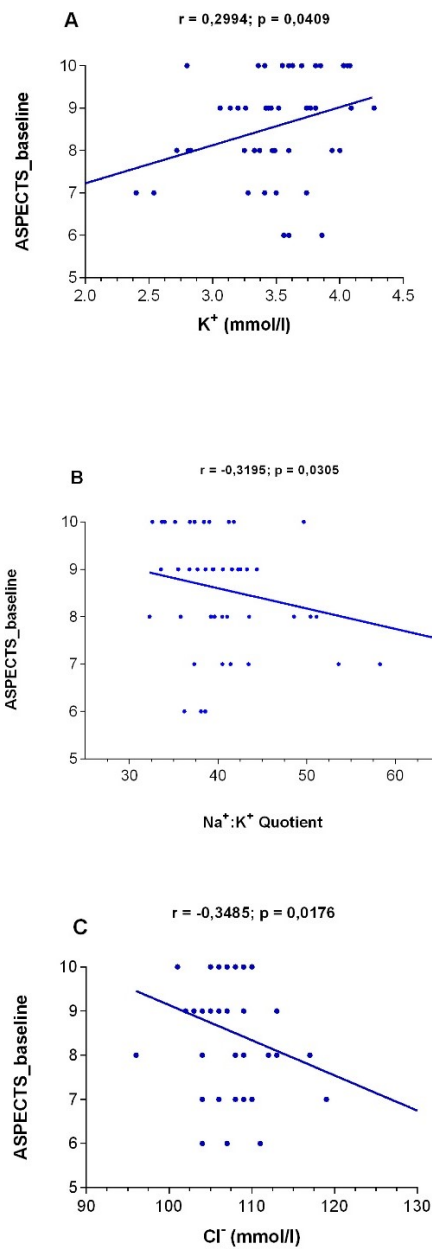


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von K^+ (A), $Na^+:K^+$ -Quotient (B) und Cl^- (C) und dem auf der y-Achse erfassten Infarktausmaß anhand des ASPECTS_baseline zur Aufnahme der 51 Patienten. Über dem Graphen dargestellt ist der Rang-Korrelationskoeffizient r nach Spearman und der p -Wert.

Die übrigen gemessenen BGA-Parameter in der lokalen Ischämie zeigten eine geringen Zusammenhang ($|r| < 0,3$) mit dem ASPECTS_baseline: pH ($r=0,24, p=0,11$); p_aCO_2 ($r=0,14, p=0,36$); p_aO_2 ($r=-0,13, p=0,41$); HCO_3^- std ($r=0,23, p=0,14$); BE (B) ($r=0,18, p=0,24$); $ctCO_2$ ($r=0,18, p=0,24$); Hct ($r=0,18, p=0,29$); tHb ($r=0,08, p=0,65$); s_aO_2 ($r=-0,10, p=0,54$); O_2Hb ($r=-0,06, p=0,70$); COHb ($r=0,11, p=0,48$); MetHb ($r=-0,03, p=0,84$);

HHb ($r=0,09$, $p=0,58$); Na^+ ($r=-0,13$, $p=0,39$); iCa^{2+} ($r=0,26$, $p=0,09$); und Glu ($r=0,06$, $p=0,69$).

Es bestand ein moderates, negatives Assoziationsniveau der 51 gewonnenen Blutgasproben zwischen der lokal ischämischen Konzentration von Na^+ und dem postinterventionellen Infarktausmaß bis 48 Stunden nach der Rekanalisation (ASPECTS_follow-up; $r=-0,34$, $p=0,0204$, Abb. 14). Die Assoziationsstärke zwischen der postinterventionellen Infarktdemarkierung (ASPECTS_follow-up) und den weiteren lokal ischämischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen war gering: K^+ ($r=0,02$, $p=0,91$); $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient ($r=-0,09$, $p=0,57$); iCa^{2+} ($r=0,01$, $p=0,97$) und Cl^- ($r=-0,2$, $p=0,19$).

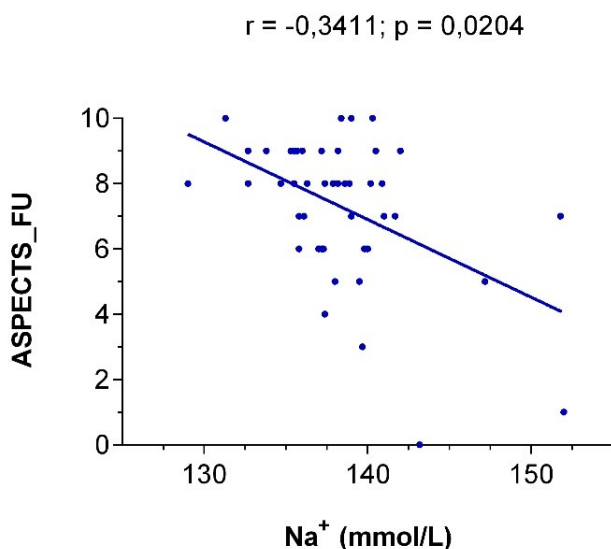


Abbildung 14: Assoziation zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von Na^+ und dem auf der y-Achse erfassten frühen Infarktausmaß bis 48 Stunden nach der Rekanalisation anhand des ASPECTS_FU der 51 Patienten. Oberhalb des Graphen dargestellt ist der Rang-Korrelationskoeffizient r nach Spearman und der p -Wert.

Die nachfolgenden lokal ischämischen gemessenen BGA-Parameter zeigten ein schwaches Korrelationsniveau und keine statistisch signifikante Korrelation mit dem frühen Infarktausmaß nach der Rekanalisation: pH ($r=-0,02$, $p=0,89$); p_aCO_2 ($r=0,08$, $p=0,61$); p_aO_2 ($r=-0,02$, $p=0,9$); HCO_3^- std ($r=0,02$, $p=0,89$); BE (B) ($r=0,02$, $p=0,88$); ctCO_2 ($r=0,01$, $p=0,97$); Hct ($r=0,06$, $p=0,72$); tHb ($r=0,07$, $p=0,69$); s_aO_2 ($r=0,04$, $p=0,83$); O_2Hb ($r=0,10$, $p=0,56$); COHb ($r=-0,04$, $p=0,82$); MetHb ($r=-0,11$, $p=0,54$); HHb ($r=-0,04$, $p=0,83$); und Glu ($r=0,04$, $p=0,78$).

3.7 Assoziation zwischen den ischämischen Blutgas- und Elektrolytparametern und der Zunahme des Infarktausmaßes

Δ ASPECTS wurde als Differenz zwischen ASPECTS_baseline zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und ASPECTS_FU 48 Stunden nach der Rekanalisation definiert. Ein positiver Wert deutet auf eine Zunahme der Infarktdemarkierung hin und somit einer postinterventionellen Verschlechterung des ASPECTS. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Δ ASPECTS und den BGA-Parametern analysiert. Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman und der p -Wert wurden in Tabelle 11 zusammengefasst. Der statistisch signifikante Zusammenhang der explorativen Korrelationsanalyse lässt sich der Abbildung 15 entnehmen.

Tabelle 11: Explorative Analyse zwischen den lokal ischämischen BGA- Parametern und der Zunahme des Infarktausmaß (Δ ASPECTS). Die Daten sind dargestellt als Korrelationskoeffizient r nach Spearman und dem p -Wert.

Ischämischer Parameter	Δ ASPECTS	p
	Spearman Korrelationskoeffizient r (95% -KI)	
pH	0,21 (-0,1 – 0,48)	0,18
p _a CO ₂ (mmHg)	0,1 (-0,21 – 0,39)	0,53
p _a O ₂ (mmHg)	-0,07 (-0,36 – 0,24)	0,67
HCO ₃ ⁻ std (mmol/L)	0,26 (-0,05 – 0,52)	0,09
BE (B) (mmol/L)	0,26 (-0,05 – 0,52)	0,09
ctCO ₂ (mmol/L)	0,27 (-0,04 – 0,53)	0,07
Hct (%)	0,1 (-0,25 – 0,42)	0,56
tHb (g/dl)	0,09 (-0,26 – 0,41)	0,62
sO ₂ (%)	-0,21 (-0,51 – 0,13)	0,21
O ₂ Hb (%)	-0,15 (-0,46 – 0,2)	0,39
COHb (%)	-0,12 (-0,44 – 0,23)	0,5
MetHb (%)	-0,06 (-0,39 – 0,28)	0,71
HHb (%)	0,21 (-0,13 – 0,51)	0,21
Na ⁺ (mmol/L)	0,42 (0,14 – 0,64)	0,0033
K ⁺ (mmol/L)	0,24 (-0,06 – 0,5)	0,1
Na ⁺ : K ⁺ -Quotient	-0,15 (-0,43 – 0,16)	0,33
iCa ²⁺ (mmol/L)	0,21 (-0,1 – 0,48)	0,17
Cl ⁻ (mmol/L)	-0,07 (-0,36 – 0,24)	0,66
Glu (mg/dl)	0 (-0,03 – 0,29)	0,98

Um festzulegen, ob die Infarktdemarkation im prä- und postinterventionellen Vergleich konstant, progredient oder regredient war, wurde die einfache Differenz zwischen dem ASPECTS_baseline zur Aufnahme und ASPECTS_FU 48 Stunden nach der Rekanalisation errechnet. Bei n=20 Patienten ließ sich ein konstanter ASPECTS ermitteln, d.h. der Wert des Δ ASPECTS war 0. N=31 Patienten zeigten eine Progredienz der Infarktdemarkation im postinterventionellen Kontroll-CT. Es wurde bei keinem Patienten eine Regredienz der Infarktdemarkation (entsprechend einem Wert des Δ ASPECTS kleiner 0) erhoben.

Für die 51 gewonnenen Blutgasproben konnte ein moderates positives Korrelationsniveau für den Zusammenhang zwischen der lokal ischämischen Na^+ -Konzentration und der Zunahme des Infarktausmaßes (Δ ASPECTS) gefunden werden ($r=0,42$, $p=0,0033$, Abb. 15). Die zunehmende Infarktdemarkierung (Δ ASPECTS) konnte allerdings nicht signifikant mit weiteren lokal ischämischen intraarteriellen Elektrolytveränderungen assoziiert werden: K^+ ($r=0,24$, $p=0,10$); $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient ($r=-0,15$, $p=0,33$); iCa^{2+} ($r=0,21$, $p=0,17$) und Cl^- ($r=-0,07$, $p=0,66$).

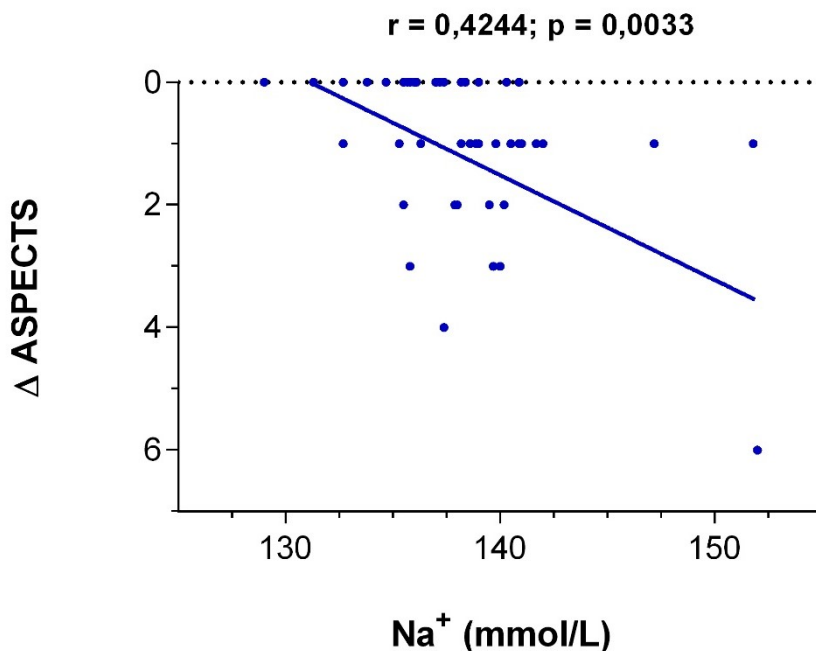


Abbildung 15: Einfache Korrelation zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von Na^+ und dem auf der y-Achse erfassten zunehmenden Infarktdemarkierung anhand des Δ ASPECTS. Über dem Graphen dargestellt ist der Korrelationskoeffizient r nach Spearman und der p -Wert.

Zwischen den weiteren lokal ischämischen gemessenen BGA-Parametern und dem progredienten Infarktausmaß bestand ein schwacher Zusammenhang ($|r|<0,3$): pH -Wert ($r=0,21$, $p=0,18$); p_aCO_2 ($r=0,1$, $p=0,53$); p_aO_2 ($r=-0,07$, $p=0,67$); HCO_3^- std ($r=0,26$,

p=0,09); BE (B) (r=0,26, p=0,09); ctCO₂ (r=0,27, p=0,07); Hct (r=0,10, p=0,56); tHb (r=0,09, p=0,62); s_aO₂ (r=-0,21, p=0,21); O₂Hb (r=-0,15, p=0,39); COHb (r=-0,12, p=0,50); MetHb (r=-0,06, p=0,71); HHb (r=0,21, p=0,21); und Glu (r=0, p=0,98).

3.8 Assoziation zwischen den ischämischen Parametern des Säure-Basen-Haushaltes, der Elektrolyte und des klinischen Schweregrades vor und nach der Intervention

Der klinische Schweregrad wurde anhand des NIHSS bewertet. Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab eine geringe Assoziationsstärke ($|r| < 0,3$) zwischen den ischämischen BGA-Parametern und dem NIHSS zur stationären Aufnahme (NIHSS_baseline). Der NIHSS 48 Stunden nach der Rekanalisation (NIHSS_follow-up) korrelierte moderat positiv signifikant mit der lokal ischämischen Glu-Konzentration (r=0,37, p=0,0145). Darüber hinaus fand sich nur eine geringe Assoziationsstärke zwischen den ischämischen BGA-Parametern und dem NIHSS_follow-up und den BGA. Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 12: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA- Parametern und des klinischen Schweregrades anhand des baseline und follow-up NIHSS. Die Daten sind dargestellt als Korrelationskoeffizient r nach Spearman und dem p-Wert.

Ischämischer Parameter	NIHSS_baseline Spearman r (95% -KI)	p	NIHSS_follow-up Spearman r (95% -KI)	p
pH	0,24 (-0,50 – 0,08)	0,12	0 (-0,31 – 0,32)	0,98
p _a CO ₂ (mmHg)	0,06 (-0,24 – 0,36)	0,67	-0,01 (-0,32 – 0,3)	0,95
p _a O ₂ (mmHg)	0,22 (-0,09 – 0,49)	0,16	-0,23 (-0,51 – 0,08)	0,13
HCO ₃ ⁻ std (mmol/L)	-0,07 (-0,37 – 0,24)	0,64	-0,05 (-0,35 – 0,26)	0,78
BE (B) (mmol/L)	-0,08 (-0,37 – 0,23)	0,61	-0,08 (-0,37 – 0,23)	0,61
ctCO ₂ (mmol/L)	-0,03 (-0,34 – 0,28)	0,83	-0,11 (-0,42 – 0,21)	0,48
Hct (%)	-0,11 (-0,43 – 0,24)	0,53	-0,08 (-0,40 – 0,27)	0,67
tHb (g/dl)	-0,17 (-0,48 – 0,18)	0,32	-0,16 (-0,48 – 0,20)	0,37
sO ₂ (%)	0,22 (-0,12 – 0,52)	0,19	-0,20 (-0,51 – 0,16)	0,26
O ₂ Hb (%)	0,09 (-0,25 – 0,42)	0,59	-0,22 (-0,53 – 0,13)	0,20
COHb (%)	0,04 (-0,31 – 0,37)	0,84	0,22 (-0,14 – 0,53)	0,21
MetHb (%)	0,06 (-0,28 – 0,39)	0,71	0,12 (-0,24 – 0,45)	0,51
HHb (%)	-0,22 (-0,52 – 0,12)	0,19	0,2 (-0,16 – 0,51)	0,26
Na ⁺ (mmol/L)	0,14 (-0,17 – 0,42)	0,37	-0,22 (-0,5 – 0,09)	0,16
K ⁺ (mmol/L)	-0,07 (-0,35 – 0,23)	0,66	0,11 (-0,2 – 0,4)	0,49

Na⁺: K⁺ -Quotient	0,06 (-0,24 – 0,35)	0,69	-0,12 (-0,42– 0,19)	0,43
iCa²⁺ (mmol/L)	-0,07 (-0,36 – 0,24)	0,66	-0,28 (-0,54 – 0,04)	0,08
Cl⁻ (mmol/L)	0,05 (-0,26 – 0,34)	0,76	-0,08 (-0,38 – 0,23)	0,61
Glu (mg/dl)	0,04 (-0,25 – 0,33)	0,77	0,37 (0,07 – 0,60)	0,0145

4. Diskussion

In der vorliegenden monozentrischen Querschnittsstudie wurden die frühen Säure-Basen- und Ionenveränderungen im zerebralen Kollateralkreislauf noch während eines bestehenden Großgefäßverschlusses und symptomatischen Schlaganfalls untersucht. Im Einzelnen wurden speziell folgende Assoziationen der lokal zu systemisch Blutgasveränderungen getestet: a) der Ischämie Dauer b) dem Infarktausmaß in der nicht-invasiven Bildgebung und c) dem klinisch-funktionellen Verlauf.

Die Hauptergebnisse dieser Beobachtungsstudie sind:

(1) Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des p_aO_2 in der ischämisch lokalen Kollateralzirkulation im Vergleich zur systemischen Zirkulation (-4,29%, $p_aO_{2\text{ischämisch}}=185,3$ mmHg vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=193,6$ mmHg; $p=0,035$) bei einem intraprozeduralen Hintergrund, der unter Intubationsnarkose hyperoxämisch war.

(2) Zwischen lokal-ischämischer und intraindividuellem systemischer Kontrollprobe stellte sich ein medianer statistisch signifikanter Unterschied im pH und zwar in eine leicht alkalische Richtung (+0,14%, $pH_{\text{ischämisch}}=7,38$ vs. $pH_{\text{systemisch}}=7,37$; $p=0,0019$) dar.

(3) Zeitabhängig präsentierte sich eine azidotische Tendenz des pH in der lokal ischämischen Probe ($r=-0,36$, $p=0,0549$).

(4) Die K⁺-Konzentration in der ischämischen Kollateralzirkulation im Vergleich zur systemischen Zirkulation (-5,49%, $K^+_{\text{ischämisch}}=3,44$ mmol/L vs. $K^+_{\text{systemisch}}=3,64$ mmol/L; $p=0,0081$) während der Perakutphase eines Großgefäßverschlusses war signifikant reduziert.

(5) Im Vergleich zur systemischen Probe zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Na⁺:K⁺-Quotient in der ischämischen Probe (+3,29%; $Na^+:K^+ \text{-Quotient}_{\text{ischämisch}}=41,74$ vs. $Na^+:K^+ \text{-Quotient}_{\text{systemisch}}=40,38$; $p=0,0048$) während der Hyperakutphase eines Großgefäßverschlusses.

(6) Die lokale ischämische Konzentration von K^+ korreliert moderat positiv ($r=0,3$, $p=0,0409$) mit dem präinterventionell erhobenen Infarktausmaß (ASPECTS_baseline). In der ischämischen Makrozirkulation fand sich ein moderat entgegengesetzter Zusammenhang zwischen dem $Na^+ : K^+$ -Quotient ($r=-0,32$, $p=0,0305$), dem Cl^- ($r=-0,35$, $p=0,0176$) und dem Infarktausmaß (ASPECTS_baseline) bei der stationären Aufnahme.

(7) Zwischen der intraprozedural lokal ischämischen Na^+ -Konzentration und dem postinterventionellen Infarktausmaß (ASPECTS_FU) konnte ein moderat negativer Zusammenhang ($r=-0,34$, $p=0,0204$) gezeigt werden.

(8) Die Konzentration von Na^+ in der lokalen Ischämiezone des kollateralen Gehirnkreislaufs korreliert positiv mit einer Zunahme des Infarktausmaßes ($r=0,42$, $p=0,0033$).

4.1 Ergebnisse und Methodik im Kontext des aktuellen Standes der Wissenschaft

4.1.1 Diskussion der demografischen, klinischen und (neuro-)radiologischen Hauptpatientencharakteristika

Soweit wir wissen, gibt es hinsichtlich der Gewinnung und Auswertung intraarteriell gewonnener Blutgasproben während eines zerebralen LVO bei Schlaganfallpatienten europa- bzw. weltweit nur sehr wenige vergleichbare Daten, sodass ebenso wenige Daten der Hauptcharakteristika entsprechender Kohorten vorliegen (161–163).

Das Patientenalter per se stellt einen nicht beeinflussbaren bzw. modifizierbaren Risikofaktor dar (23) und war für diese Arbeit kein Ausschlusskriterium. Der Altersmedian in unserer Patientenkohorte ($n=51$) lag bei 78 Jahren und damit nominell nur geringfügig höher als in der Kohorte von Flores et al. ($n=16$) mit einem mittleren Alter von 77 Jahren sowie deutlich höher als im BACTRAC-Register ($n=49$), welches ein mittleres Alter von 67 Jahren und einen Frauenanteil von 57,1% aufweist. In unserem Patientenkollektiv sind Frauen überrepräsentiert (66,6%), im Gegensatz zur HERMES Analyse, in der Frauen leicht unterrepräsentiert (47%) waren (226). In der multizentrischen Registerstudie aus Deutschland des German Stroke Registry Endovascular Treatment (GSR-ET) waren Frauen und Männer in gleichem Maße (50,4% Frauenanteil) betroffen (227).

In unseren prospektiv erhobenen Daten war der Bluthochdruck der bedeutsamste kardiovaskuläre Risikofaktor. 88,2% der Patienten zeigten eine arterielle Hypertonie oder hatten einen vordiagnostizierten Bluthochdruck. In der gepoolten HERMES Metaanalyse aus den fünf großen Studien (n=634) hatten nur 56% einen arteriellen Hypertonus und zu 33% (vs. 66,7% in unserer eingeschlossenen Patientengruppe) ein Vorhofflimmern (89). Diese niedrigere Prävalenz von Komorbiditäten in den randomisiert kontrollierten Studien (RCT, *engl.* randomized controlled trials) lässt sich sicherlich gut durch die hochselektiven und engen Einschluss- bzw. Selektionskriterien für das Patientenkollektiv mit Randomisierung und einer Kontrollgruppe erklären. Basierend auf der internationalen Fall-Kontroll-Studie INTERSTROKE konnte eine Blutdruckerhöhung größer 160/90mmHg als der wichtigste durch Lebensstiländerung beeinflussbare Risikofaktor (*engl.* modifiable risk factor) für einen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall identifiziert werden (228). Insgesamt wurden 10 wichtige und beeinflussbare Risikofaktoren bei 3000 Schlaganfallpatienten postuliert, die für etwa 90% aller Schlaganfälle in 22 Ländern verantwortlich sind (228). In einer Erweiterung dieser Studie in 32 Ländern mit insgesamt 13 447 Schlaganfallpatienten (davon 10 338 Patienten mit ischämischem Schlaganfall) und 13 472 Kontrollpatienten bestätigten sich diese Ergebnisse. Neben der arteriellen Hypertonie machten weltweit Rauchen, kardiale Ursachen, Diabetes mellitus, gesunde Ernährung, Taille-Hüft-Verhältnis, Alkoholkonsum, psychosoziale Faktoren und Apolipoprotein(APO)B/Apo A1-Ratio 90,7% des bevölkerungsbezogenen Schlaganfallrisikos (unabhängig von Geschlecht und Alter) aus (229). Einschränkend muss erwähnt werden, dass das verwendete epidemiologische Studiendesign eine retrospektive Erhebung war und ein möglicher populationsbezogener Selektionsbias für die Kontrollgruppe nicht kontrolliert werden konnte. Bei zwei Dritteln unserer eingeschlossenen Patienten war ein Vorhofflimmern in der Krankengeschichte bekannt oder konnte neu detektiert werden. Gemäß der Framingham-Studie ist das Vorhofflimmern (VHF) mit einem bis zu 5-fach erhöhten Risiko assoziiert einen Schlaganfall zu erleiden (230). Dieses Risiko steigt mit dem Alter weiter an (231). Bei den über 80-Jährigen ist das Vorhofflimmern als prädisponierender Faktor ursächlich für 15 bis 20% der Schlaganfälle (232,233), weltweit betrifft diese Herzrhythmusstörung über 33 Millionen Menschen (234). Zu berücksichtigen ist auch, dass die durch Vorhofflimmern verursachten Verschlüsse einer größeren hirnversorgenden Arterie ausgeprägter, bezüglich der Infarktausdehnung, und mit einem schlechteren klinisch-funktionellen Behandlungsergebnis verbunden sind als nicht durch VHF verursachte zerebrale Ischämien (235). Die relativ hohe Rate an Patienten mit VHF

in unserer Kohorte ist sicherlich auch dadurch begründet, dass der Altersmedian bei 78 Jahren lag, und 43,1% der behandelten Patienten 80 Jahre oder älter waren.

In der klinisch neurologischen Untersuchung deuteten ein relevantes fokalneurologisches Defizit oder kortikale (Marker-)Symptome wie Aphasie, Neglect oder Blickparese auf das Vorhandensein eines LVO (236). Auf Basis des NIHSS ist ein Punktwert von 9 oder mehr ein guter Prädiktor für einen proximalen Großgefäßverschluss im anterioren Stromgebiet innerhalb eines 3 Stunden Zeitfensters nach Symptombeginn (237). Mattle et al. berichteten über einen positiven prädiktiven Wert von 86,4%. Allerdings finden sich unterschiedliche Literaturangaben bezüglich dieses Cutoff-Wertes (238). Die Schwere des Schlaganfalls zur stationären Aufnahme (baseline NIHSS) in dieser Arbeit war im Median 13 (IQR 8–17), verglichen zur spanischen Arbeitsgruppe von Flores deutlich niedriger (NIHSS_baseline=20, IQR 16–21). Unsere Kohorte war im Median um 2 Punkte klinisch leichter betroffen als in den Daten (NIHSS_baseline=15, IQR 10–19) der Registerstudie des GSR-ET (227).

Bei der Beurteilung der Ischämiefrühzeichen wurde im nativen CT ein medianer ASPECTS_baseline von 9 (IQR 8–9) in unserer Kohorte erhoben, gering besser im Vergleich zu den nationalen GSR-ET Daten mit einem Median ASPECTS von 8 (IQR 7–10). Der präinterventionell ermittelte höhere ASPECTS ist auch ein Prädiktor für ein besseres funktionelles Outcome (239). Die Daten der großen randomisierten Studien MR CLEAN (81), ESCAPE (82) and SWIFT-PRIME (84) zur Einschätzung der Infarktausdehnung (jeweils präinterventioneller ASPECTS von 9) stehen im Einklang mit unserem ASPECTS_baseline von 9.

Ätiologisch wird etwa jeder dritte Schlaganfall durch einen thromboembolischen Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie verursacht (27). Die am häufigsten invasiv bestätigte Okklusionslokalisierung aus unserer monozentrischen Kohorte war die A. cerebri media (70,6%), davon war zu 37,3% das M1-Segment betroffen und das M2-Segment zu 33,3%. In der Studie aus Deutschland des German Stroke Registry Endovascular Treatment (GSR-ET) (227) war mit 62,8% ebenso die A. cerebri media am häufigsten betroffen. Das Karotis-T-Segment war in 13,7% unserer Fälle verschlossen, damit gering weniger im Vergleich zu den Daten des GSR-ET mit 18,1%. Im Gegensatz zu den Real-World Daten aus den Registerstudien zeigte das randomisiert kontrollierte Studienkollektiv aus SWIFT Prime (n=196) in 18% der Fälle ein Karotis-T Verschluss (84). Im Patientenkollektiv des EXTEND IA Trials war zu 54% (vs. 37,2%) das M1-Segment verschlossen, und 15% (vs. 33,3%) präsentierten ein M2-Verschluss (85).

In unserer Studie betrug die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zum Beginn der mechanischen Thrombektomie (Onset-to-Groin-time) 255 Minuten (IQR 181 bis 353), bei MR CLEAN (n=500) betrug diese Zeit 260 Minuten und REVASCAT (n=206) 269 Minuten. Die ESCAPE (n=316) Studie berichtete ein Zeitintervall von 185 Minuten. Diese erhobenen Intervalle liegen allesamt unter der Klasse 1, Level A -Evidenz der Amerikanischen Heart Association (AHA), die ein Zeitfenster für die Durchführung einer EVT im vorderen Stromgebiet innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn (onset of symptoms to groin puncture) fordert (2). Bezüglich der Rekanalisationsraten erreichte das Kollektiv unserer Kohorte zu 80,4% ein erfolgreiches Rekanalisationsergebnis, definiert als $\text{expandedTICI} \geq 2b50$ und einer Reperfusion von mehr als 50%. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten in den randomisierten Multizenterstudien zur kathetergestützten Behandlung ein $\text{modifiedTICI} \geq 2b$ zwischen 58,7% (MR CLEAN) und 88% (SWIFT PRIME) auf. In den industriegestützten Daten aus der nordamerikanischen STRATIS (Systematic Evaluation of Patients Treated with Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke)- Registry Studie fand sich zu 87,9 % ein $\text{mTICI} \geq 2b$ (240). In den prospektiven TRACK-(TREVO Stent-Retriever Acute Stroke) Registerdaten erzielte man eine ähnliche prozentuale erfolgreiche Rekanalisationsrate wie in unserer Kohorte (80,3 vs. 80,4%), allerdings schloss man in diese Studie auch zu 12,7% vertebrobasiläre Verschlüsse ein (241).

Definiert an der modifizierten Rankin- Skala erreichten 39,2% unseres Patientenkollektives nach Thrombektomie eine funktionelle Unabhängigkeit ($\text{mRS} \leq 2$) zum Entlassungszeitpunkt. Die Ergebnisse in den randomisierten klinischen Studien MR CLEAN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME und REVASCAT im endovaskulären Behandlungsarm variierten hinsichtlich der neurologischen Langzeitfolgen nach 90 Tagen (mRS 0 bis 2) zwischen 32,6% (MR CLEAN) und 71% (EXTEND IA in 10 australischen und neuseeländischen Zentren). Während die Mortalität in unserer Kohorte im Verlauf des stationären Aufenthaltes bei 13,7% lag, war in der randomisierten Multizenterstudie SWIFT-PRIME, die eine vergleichbare Rate an endovaskulär behandelbaren Gefäßverschlüssen im Karotis-T-Segment aufzeigte, die 90-Tage Mortalität im Interventionsarm mit 9% etwas niedriger.

4.1.2 Interpretation der arteriellen lokal ischämischen BGA-Parameter während eines LVO

Bislang haben in der Literatur nur wenige Studien im Menschen frühe arterielle Veränderungen der lokal ischämischen BGA-Parameter während eines LVO systematisch analysiert und interpretiert. Tierexperimentell konnten bisher lediglich zentral-venöse BGA-Proben aus der V. jugularis gewonnen und analysiert werden, jedoch nicht aus der lokalen arteriellen Zirkulation. In der hier vorliegenden humanen Observationsstudie wurde arterielles Vollblut fokal bzw. lokal gewonnen und mit einer systemischen Kontrollprobe als Referenz intraindividuell verglichen. Das Blutgasanalyse-System wertete das gewonnene Blutplasma sofort nach Entnahme aus. Bei der Beurteilung und Interpretation der intraarteriellen Säure-Basenveränderungen muss bedacht werden, dass die Messungen in der lokalen Kollateralzirkulation stattfanden (242). Exemplarisch macht das Blutplasma etwa 6-8% des Körpergewichtes (243). Frühe Veränderungen des Säure-Basen-Status innerhalb der ersten Minuten nach Großgefäßverschluss sind auf indirekte Art und Weise z.B. mit Hilfe nicht-invasiver Bildgebung schwierig, ungenau oder überhaupt nicht zu erheben. Die „Chemical exchange saturation transfer“ (CEST) MRT kann zwar lokale intraparenchymale pH-Veränderungen im Mausmodell und im Menschen detektieren (244), allerdings ist diese Bildgebungsstudie in der Akutphase des Gefäßverschlusses noch nicht etabliert (245) und für das intravaskuläre Kompartiment eher nicht anwendbar. Wir und andere Arbeitsgruppen konnten für die klinische Anwendung nun eine intraarterielle Mikrokatheter-Aspiration etablieren, die ischämische Informationen des pH, $p_a\text{CO}_2$, $p_a\text{O}_2$, HCO_3^- und BE während der Perakutphase enthält.

Im makrovaskulären arteriellen Kompartiment unter Ischämie und Okklusion zeigte der mediane pH distal des okklusiven Thromboembolus ($\text{pH}_{\text{ischämisch}}=7,38$) unserer Patientenkohorte ($n=51$) identische Resultate im Vergleich zu Flores et al., die in ihrer Kohorte ($n=16$) ebenfalls normale intraarterielle pH-Werte fanden ($\text{pH}_{\text{ischämisch}}=7,38$) (161). An einer größeren Studienkohorte ($n=49$) zeigten Martha et al., dass der mittlere intraarterielle pH-Wert in der distalen Probenentnahmelokalisation im Normalbereich lag ($\text{pH}_{\text{ischämisch}}=7,36$) (162). Diese Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, dass der extrazelluläre intravasale pH während eines Großgefäßverschlusses ähnlich wie der intrazelluläre pH in engen Grenzen reguliert wird (120), um ein Gleichgewicht der H^+ -Konzentration zu erhalten. Obwohl der pH sich im extrazellulären Intravasalraum gering vom Intrazellulärraum unterscheidet (7,4 vs. 7,2), unterstützt das enge Zusammenspiel

der beiden großen Verteilungsräume diese Theorie (246). Unter hypoxischen Bedingungen ist im Blut neben Plasmaproteinen und Hämoglobin das offene Kohlendioxid-Bicarbonatsystem das wichtigste Kompensationssystem, um die anfallenden Protonen der subsekventen Laktatazidose zu puffern und den extrazellulären intraarteriellen pH-Wert zu stabilisieren (247). Interessanterweise fand sich in unserer Arbeit zusätzlich eine alkaline Tendenz im ischämischen Kollateralkreislauf im Vergleich zur systemischen Referenzprobe (+0,14%; $\text{pH}_{\text{ischämisch}}=7,38$ vs. $\text{pH}_{\text{systemisch}}=7,37$; $p=0,0019$). Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass unsere Messungen das vaskuläre Kompartiment der ischämischen Penumbra widerspiegeln. Wichtig ist hier der Vergleich mit einer Arbeit von Back et al. aus dem Jahr 2000. An Ratten wurden innerhalb von 6 Stunden nach Gefäßverschluss am permanenten Okklusionsmodell der MCA (pMCAO) mit Hilfe nicht-invasiver Fluoreszenzbildgebung von Umbelliferon gezeigt, dass der Gewebe pH im Infarktkern azidotisch ($\text{pH}=6,03$) und in der umgebenen Penumbra alkalisch ($\text{pH}=7,32$) war (110). Bei diesem Modell wurde die MCA permanent verschlossen mittels eines Fadens, der mikrochirurgisch über die ACI vorgebracht wurde (248).

Im Gegensatz zu unseren vorliegenden extrazellulären intraarteriellen Resultaten fanden Hoffman et al. neurochirurgisch-intraoperativ erhobene parenchymale Verringerungen des pH ($n=7$) in der Ischämie im Vergleich zur nicht ischämischen Kontrollgruppe (249). Der kortikale Gewebe- pH wurde mit Hilfe einer Multiparametersonde bestimmt, die kontinuierlich und simultan den pH, den p_aCO_2 und den p_aO_2 im zerebralen Parenchym aufzeichnet. Zusätzlich postulierte diese Arbeitsgruppe auch regionale Unterschiede des intraoperativ bestimmten Gewebe- pH an Patienten ($n=7$) nach einem vorübergehenden Verschluss der A. cerebri media während einer Kraniotomie und Clipping eines Aneurysmas (250).

In zahlreichen tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine fokale Ischämie zu einem Absinken des pH- Wertes im intra- und extrazellulären interstitiellen Kompartiment führt (251). Die intra- und extrazellulären pH-Wertveränderungen in der fokalen Ischämie wurden mit Hilfe verschiedener Methoden untersucht: invasiv mit Hilfe von Mikroelektroden im Kortex (98) und mit zentral-venösen BGA- Proben (104,105) sowie mittels nicht- invasiver Fluoreszenzbildgebung (252). Astrup et al. setzten Mikroelektroden ein, um einen extrazellulären interstitiellen Abfall des pH auf 6,52 bei Pavianen ($n=4$) zu zeigen (98). Smith et al. dokumentierten im ischämischen Kortex bei Ratten ebenfalls einen Abfall des extrazellulären pH um 0,68 Einheiten, gemessen mit

Mikroelektroden (253). Zur Untersuchung des regionalen intrazellulären pH-Wertes nutzten Csiba et al. Ratten und Katzen und zeigten mit Hilfe der Fluoreszenz von 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon), dass der pH im ischämischen Kortex um 0,8 Einheiten abfällt (252). In-vitro Bestimmungen mit Hilfe der fluoreszenzoptischen Technik und dem fluoreszierenden Farbstoff BCECF bestätigten an hippocampalen CA 1 Mäuse Neuronen, dass der intrazelluläre pH in Folge einer Hypoxie abfiel, sich aber auch nach einer Normoxie erholen konnte (254). Melzian et al. wiesen histologisch an hippocampalen Neuronenschnitten von Ratten den Abfall des intrazellulären pH-Wert nach (255).

Weitere Daten aus dem ischämischen Herzen beschreiben mit Mikroelektroden-Messungen zunächst ein Abfall des pH beim elektiven Herzstillstand im intramyokardialen Interstitium und Intrazellulärraum bei Hunden (n=26) (256). Khuri et al. bestätigten diese Ergebnisse im humanen Modell im Rahmen herzchirurgischen Operationen (n=40) (257). Graffigna et al. zeigten an kardiochirurgischen Patienten (n=19), während ischämischer Perioden durch einen künstlich induzierten Herzstillstand mit einer hochkonzentrierten Kaliumlösung (intermittierende warme Kardioplegie) und nach Abklemmen der Aorta ascendens, einen initial starken und nachfolgenden etwas schwächeren Abfall des venösen pH. Der pH wurde dabei kontinuierlich im Sinus coronarius gemonitort mit einer Multiparametersonde (Paratrend 7) (258). Jedoch existieren aktuell keine Vergleichsdaten für das Referenzorgan Herz.

In der systemischen arteriellen Referenzlokalisierung der ipsilateralen zervikalen A. carotis interna konnten wir im Mittel ein pH-Wert im unteren Normalbereich nachweisen ($\text{pH}_{\text{systemisch}}=7,37$). Unsere Daten sind gut vergleichbar mit anderen veröffentlichten Studien im Menschen. Dies war auch so beabsichtigt, da in unseren prospektiven Ausschlusskriterien die atherosklerotisch bedingten supraaortalen Gefäßeinengungen und -verschlüsse am Abgang der A. carotis interna als Risikofaktor für eine Ischämie nicht berücksichtigt wurden (259). Die ursächliche Pathophysiologie beim extrakraniellen ACI-Verschluss ist eine atherosklerotische Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombosierung. Bei hochgradigen ACI Stenosen oder Verschlüssen ist die Ursache des ischämischen Schlaganfalls zu etwa 90% eine arterio-arterielle Thromboembolie aus der atherosklerotisch bedingten Engstelle mit einem resultierendem territorialen Infarkt (260,261). Die lokoregionäre Stenose führt hämodynamisch zu einer erhöhten Flussgeschwindigkeit und entzündlichen Veränderungen, die zu einer Destabilisierung des Plaques führen können (262). Die durch den akut, chronisch oder akut auf chronisch

lokal entzündlichen Prozess hervorgerufenen immunpathologischen Veränderungen bewirken Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration in den azidotischen Bereich (263).

Bei der systematischen Interpretation des Säure-Basen-Status stellt der $p_a\text{CO}_2$ das respiratorische Element dar (264). In unserer Studienpopulation lag der mediane arterielle Kohlendioxidpartialdruck in der lokal ischämischen und in der systemischen Referenzlokalisation jeweils in der Norm (distal bei 36,94mmHg vs. systemisch bei 38,62mmHg), ohne signifikanten Unterschied ($p=0,3576$), vergleichbar mit den Ergebnissen von Flores et al. ($p_a\text{CO}_{2\text{ischämisch}}=37,6\text{mmHg}$ vs. $p_a\text{CO}_{2\text{systemisch}}=38,6\text{mmHg}$; $p=0,413$). Als Endprodukt des aeroben Metabolismus ist Kohlendioxid ein wichtiger lokaler Vasoregulator der zerebralen Zirkulation (265), wobei das zum Großteil physikalisch im Blut gelöste Kohlendioxid durch einfache Diffusion die Blut-Hirn-Schranke passiert. Eine arterielle Normokapnie im Blut in beiden Probeentnahmelokalisationen bei den intubierten und beatmeten Patienten in Narkose wird vorrangig durch die anästhesiologische Betreuung und Versorgung überwacht und beeinflusst. Alle $n=51$ Patienten waren während der endovaskulären Thrombektomie in unserem Zentrum endotracheal intubiert und normoventiliert. Während der kontrollierten maschinellen Beatmung kann das abgeatmete endexpiratorische Kohlendioxid gemessen und grafisch dargestellt werden (266). Beatmungsparameter am Respirator können so gewählt werden, dass über eine Einstellung der Beatmungsfrequenz und des Atemzugvolumens (Tidalvolumen) eine Normoventilation und Normokapnie angestrebt wird entsprechend den gültigen Leitlinienempfehlungen (2,267,268). In der Literatur werden Störungen des $p_a\text{CO}_2$ und deren Auswirkungen auf die zerebrale Makrozirkulation in der fokalen Ischämie unterschiedlich diskutiert. In Tierexperimenten führte eine Hyperkapnie während eines Verschlusses der MCA nicht zu einer Veränderung des zerebralen Blutflusses im ischämischen Kortex (269,270). Ebenso zeigten Walz und Yamaguchi et al. an Katzen in der fokalen Ischämie, dass eine Hyperkapnie nicht zu einer Vasodilatation und Zunahme des zerebralen Blutflusses führt (271,272). An Ratten fand man, dass eine moderate Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2$ 60-100mmHg) neuroprotektiv in der globalen zerebralen Ischämie ist, allerdings eine schwere Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2$ 100-120mmHg) mit einer Verschlechterung der ischämischen Schädigung assoziiert ist (273). Bei Schlaganfallpatienten führte eine Hyperkapnie nicht zu einem resultierenden lokalen Anstieg des zerebralen Blutflusses im ischämischen Kortex (274,275). Diskutiert wurde eine Einschränkung der zerebralen Autoregulation, sodass der zerebrale Blutfluss bzw. die Hirndurchblutung unmittelbar vom

Perfusionsdruck abhängt. Die Arbeitsgruppe um Yamamoto zeigte bei Patienten mit symptomatischen Schlaganfall im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, dass die durch Hyperkapnie induzierte lokale Vasodilatation herabgesetzt ist (276). Alexandrov et al. berichteten von einem *Steal-Effekt* in der fokalen Ischämie, einer paradoxen Verminderung des zerebralen Blutflusses im ischämischen Territorium, welcher bei 6 Patienten mit der transkraniellen Dopplersonografie (TCD) erhoben wurde. Die Arbeitsgruppe mutmaßte, dass eine durch Hyperkapnie hervorgerufene Vasodilatation im nicht-ischämischen Territorium zu Lasten der Perfusion im ischämischen (Penumbra-) Gefäßterritorium führt (277). Mundiyanapurath et al. konstatierten an intubierten Schlaganfallpatienten während MTE, dass höhere endexpiratorische Kohlendioxidwerte (endtidales etCO_2 etwa 40 bis 45mmHg) mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert waren, gemessen am mRS nach 3 Monaten (278).

An Primaten wies Soloway nach, dass eine Hypokapnie nach Okklusion der MCA nicht zu einem verminderten Infarktareal im weiteren Verlauf führt (279). Diese Ergebnisse bestätigten Michenfelder et al. (280). Ruta et al. zeigten an Ratten, dass eine Hypokapnie während eines Verschlusses der MCA zu einer Vergrößerung des Infarktes führt (281). Bei Patienten mit Schlaganfall stellten Meyer et al. einen verminderten Blutfluss fest, der sich unter Hypokapnie noch reduzierte (282). Paulson postulierte einen reverse Steal-Effekt, wobei eine Hypokapnie in einer Vasokonstriktion der Gefäße im gesunden Hirnparenchym resultiert, und der Blutfluss in das ischämische Penumbraareal umgeleitet wird (283). Allerdings fand die Arbeitsgruppe um Takahashi bei intubierten Patienten während der interventionellen Thrombektomie ein nachteiliges Outcome (mRS 4 bis 6) bei signifikant niedrigen endexpiratorischen CO_2 -Werten (284). Das Studiendesign war retrospektiv. Der Bohr-Effekt könnte die ungünstigen pathophysiologischen Effekte theoretisch erklären. Demnach führt eine Verminderung des Kohlendioxidpartialdruckes zu einer erhöhten Sauerstoffaffinität von Hämoglobin (Hb) und letztlich zu einer verminderten Sauerstoffabgabe im Infarktareal (285).

Im Folgenden werden zur vollständigen Differenzierung und Interpretation des lokal ischämischen Säure-Basen-Haushaltes die nicht-respiratorischen (metabolischen) Schlüsselkomponenten betrachtet (286,287): das Standardbikarbonat (HCO_3^- std) und die Basenabweichung (BE). Die Bikarbonatkonzentration ist die Plasmabikarbonatkonzentration bei normorespiratorischen Bedingungen (Äquilibration der Blutgasprobe bei $p_a\text{CO}_2=40\text{mmHg}$ und $p_a\text{O}_2>100\text{mmHg}$ bei 37°C) (288,289). In beiden Probenentnahmelokalisationen war die Konzentration von HCO_3^- std im unteren

Normbereich (lokal ischämisch bei 22,10mmol/L vs. systemisch bei 21,28mmol/L). In Zusammenschau mit der negativen Basenabweichung bzw. dem Basendefizit (ischämisch bei -3,042mmol/L vs. systemisch bei -3,284 mmol/L) können diese Werte in unserem Kollektiv zusammenfassend auf eine beginnende, nicht-kompensierte metabolische (nicht-respiratorische) Azidose hinweisen, obwohl zusätzlich der mediane pH-Wert (ischämisch bei 7,38 vs. systemisch bei 7,37) jeweils noch im niedrigen normalen Referenzbereich liegt (111,200,201). Diese Zuordnung scheint plausibel, da azidotische Störungen bei kritisch kranken Patienten mit einer Inzidenz bis zu 64% häufig sind (290). Im Rahmen der gleichzeitigen Vollnarkose und künstlichen maschinellen Beatmung, welche die Atemtiefe und Atemfrequenz reguliert, können die Schlaganfallpatienten diese beginnende zugrundeliegende primär metabolische Störung nicht mittels respiratorischer Hypokapnie kompensieren (291). Das Vorhandensein von normalen $p_a\text{CO}_2$ -Werten in unseren ischämischen und systemischen Entnahmelokalisationen untermauern diese These. Um ein physiologisches Verhältnis zwischen dem HCO_3^- und dem $p_a\text{CO}_2$ herzustellen (entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung im Verhältnis 20:1) (292), müsste der Gesamtorganismus die alveoläre Ventilation steigern und so Kohlendioxid über die Lunge ausscheiden und damit gegenregulieren (293). Allerdings kann das Kohlendioxid nicht vermehrt über die Lunge abgeatmet werden: der $p_a\text{CO}_2$ ist konstant fixiert durch die vorgegebenen Einstellungen der Beatmungsparameter. Ein weiterer Mechanismus wäre die renale Ausscheidung der Protonen, allerdings entwickelt sich diese metabolische Antwort langsam (2 bis 5 Tage) im Vergleich zur schnellen pulmonalen Elimination (264) und ist daher für unsere Betrachtungen im Akutsetting nicht relevant. Interessant ist der Vergleich mit der Veröffentlichung von der Arbeitsgruppe um Martha et al. In dieser Arbeit fand sich auch eine metabolische Azidose bei n=49 Schlaganfallpatienten. Allerdings war bei normalem pH-Wert und verminderten $p_a\text{CO}_2$, HCO_3^- und BE die metabolische Azidose vollständig kompensiert (162). Einschränkend darf aber festgehalten werden, dass eine Vollkompensation (mit nahezu normalen pH) bei metabolischen Azidosen meist nicht gelingt und die komplette sekundäre Gegenregulation erst innerhalb 12 bis 24 Stunden ausgeprägt ist (264). Gründe für den unterschiedlichen Kompensationsstatus beider Studienkollektive könnten sein: ein unterschiedliches Beatmungskonzept in ITN (iatrogen verursachtes hohes Atemminutenvolumen), begleitende Vorerkrankungen der Patienten, die sich auf die einzelnen Parameter der Blutgasanalyse auswirken. Denkbar wären eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung oder eine Analgesie durch Opioide. Demgegenüber

berichteten an einer kleinen Schlaganfallkohorte (n=16) Flores et al. von einem unauffälligen intraarteriellen Säure-Basen-Status in der fokalen Ischämie beim Menschen mit normalen pH, $p_a\text{CO}_2$, HCO_3^- und BE (161).

Die Basenabweichung wurde vom Blutgasanalyzesystem Rapidpoint 405 aus dem pH-Wert, $p_a\text{CO}_2$ und der Konzentration des Hb berechnet. Die von uns bestimmte negative Basenabweichung bedeutet ein Defizit an Pufferbasen, um einen intraarteriellen pH von 7,40 zu titrieren (bei einem $p_a\text{CO}_2$ von 40 mmHg und einer Körpertemperatur von 37°C (294,295). Für diese Basenabweichung kann auch eine iatrogene Applikation von isotoner 0,9%-Natriumchloridlösung ursächlich sein. Während der vaskulären Intervention wurden die Mikrokatheter kontinuierlich mit isotoner 0,9%-Natriumchloridlösung gespült. Die verwendete „physiologische“ Kochsalzlösung enthält im Gegensatz zur physiologischen Plasmakonzentration von Cl^- (Referenzbereich 98 bis 108mmol/L) eine Chloridkonzentration von 154mmol/L. Demnach ist diese unbalancierte kristalloide Infusionslösung unphysiologisch (296,297). Die Verwendung und (zu hohe) Applikation von Chlorid kann zu einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose führen (298–300). Dem kann jedoch entgegengehalten werden, dass im Mittel der Chloridgehalt in der ischämischen Probe und in der systemischen Probe bei der vorliegenden Arbeit im hochnormalen Referenzbereich ($\text{Cl}^-_{\text{ischämisch}} = 107,7 \text{ mmol/L}$ vs. $\text{Cl}^-_{\text{systemisch}} = 107,0 \text{ mmol/L}$) lag. Zur weiteren Abklärung und Unterscheidung der Ursache der (beginnenden) metabolischen (nicht-respiratorischen) Azidose ist die Anionenlücke (*engl.* anion gap) in der klinischen Anwendung gebräuchlich (301). Im Organismus bedingt die Elektroneutralität, dass sich die Konzentration der (gemessenen und nichtgemessenen) Kationen und Anionen ausgleicht. Man berechnet die Differenz in der Konzentration der Hauptkationen (Natriumionen) und der Summe der Hauptanionen (Chlorid- und Bikarbonationen), unter Nicht-Berücksichtigung der nichtgemessenen Ionen (302). Der Normwert der Anionenlücke (AL) beträgt zwischen 8 bis 14mmol/L. Die vorhandene AL war in der ischämischen und systemischen Probe jeweils normal ($\text{AL}_{\text{ischämisch}}=8,70\text{mmol/L}$ vs. $\text{AL}_{\text{systemisch}}=8,78\text{mmol/L}$). Die grenzwertig niedrig gemessene Bikarbonatkonzentrationen (durch die Pufferung) kann daher aus der hochnormalen Chloridkonzentration resultieren als durch vermehrt anfallendes ungemessenes Laktat, da keine vergrößerte Anionenlücke berechnet wurde.

Ein weiterer Eckpfeiler in der systematischen Analyse der Blutgase ist der Oxygenierungsparameter $p_a\text{O}_2$ im arteriellen Blut. Für die Interpretation sind neben präanalytischen auch patientenbezogene Faktoren zu bedenken, insbesondere das

Alter und die Gabe von Sauerstoff (201). Als ein Schlüsselergebnis in unserem Kollektiv zeigte sich eine signifikante relative Reduktion des p_aO_2 in der ischämischen Kollateralzirkulation im Vergleich zur systemischen Zirkulation (-4,29%, $p_aO_{2\text{ischämisch}}=185,3$ mmHg vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=193,6$ mmHg; $p=0,035$) bei insgesamt hyperoxämen Werten während der Perakutphase eines Großgefäßverschlusses. Entgegen der Erwartungen ließ sich in der lokal ischämischen Probe keine Hypoxie messen. Auch in der Veröffentlichung von Flores et al. (161) konnte ein signifikant niedriger ischämischer Sauerstoffpartialdruck nachgewiesen werden ($p=0,007$), allerdings bei normoxämen intra-arteriellen prä- und postokklusiven Werten ($p_aO_{2\text{ischämisch}}=73,9$ mmHg vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=78,9$ mmHg). Diskrepanz zu der vorliegenden Studie wurde die Intervention in Lokalanästhesie und Analgosedierung (*engl.* conscious sedation) durchgeführt, wenn der neurologische Status des Patienten es zuließ (161). Unklar bleibt, wie viele der $n=16$ Patienten bei Flores et al. (161) in Vollnarkose endovaskulär behandelt wurden und/oder eine Konversion von Sedierung auf Vollnarkose stattfand. Die in unserer Arbeit auffällig erhöhten gemessenen Sauerstoffpartialdrücke lassen sich möglicherweise durch das gewählte anästhesiologische Verfahren erklären. Die mechanische Beatmung kommt dabei als mögliche Störgröße in Betracht. In Allgemeinästhesie gibt man den Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft, die inspiratorische Sauerstoffkapazität bzw. -fraktion (F_{iO_2}) über den Respirator üblicherweise mit 30 bis 50% vor (303). Eine derartige iatrogene Steigerung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration erhöht den p_aO_2 im Blut (304). Über die zerebrale Kollateralzirkulation könnte der im Plasma gelöste Sauerstoff die ischämische Makrozirkulation erreichen (305). Ferner könnten die (möglicherweise falsch) niedrig gemessenen p_aO_2 Werte der spanischen Arbeitsgruppe durch eine verzögerte Probenanalyse (in einem unabhängigen Labor) mit anhaltender aerober Glykolyse der Blutzellen erklärt werden. Um relevante Zeitverzögerungen vorzubeugen wurden unsere Patientenproben umgehend nach der Mikrokatheteraspiration im angrenzenden Schaltraum der Angiografie gemessen. Die Arbeitsgruppe um Martha et al. bei denen die EVT ebenso in Allgemeinästhesie durchgeführt wurde, hatte im Mittel noch höhere Sauerstoffpartialdrücke in der distalen und systemischen Blutgasprobe ($p_aO_{2\text{ischämisch}}=213,98$ mmHg vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=251,43$ mmHg) (162), sodass eine Kontamination mit Luft während der Mikrokatheter-Entnahme zu diskutieren ist. In der Arbeit von Spears et al. wurden diese Ergebnisse bestätigt ($p_aO_{2\text{ischämisch}}=211,39$ mmHg vs. $p_aO_{2\text{systemisch}}=246,91$ mmHg). Im Gegensatz zu der nordamerikanischen Arbeitsgruppe wurden nach unserem Studienprotokoll vor der Entnahme der Proben ein

je nach Innendurchmesser des Mikrokatheters, spezifisches Totraumvolumen abgenommen und verworfen. Unter Beachtung einer luftfreien Blutabnahme wurden zusätzlich enthaltene Luftblasen in der Blutgas-Monovette® rasch entfernt, um eine Diffusion zwischen Luftblase und Probe zu vermeiden (306). Insgesamt ist eine postoperative arterielle Hyperoxie im Vergleich zur Normoxie und Hypoxie bei beatmeten Intensivpatienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (307,308). López et al. berichteten, dass eine postinterventionelle Hyperoxie (Cut-off $p_aO_2 > 120 \text{ mmHg}$) bei Schlaganfallpatienten mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis (anhand des mRS nach 90 Tagen) assoziiert war (309). Pathophysiologisch postulierten Schwarte et al., dass eine arterielle Hyperoxämie ($p_aO_2 > 100 \text{ mmHg}$) den zerebralen Blutfluss reduzieren und die ischämische Schädigung verstärken kann (310). Von einer Vasokonstriktion unter zerebraler Hyperoxie wurde auch in anderen Studien berichtet (311,312).

4.1.3 Zusammenhang zwischen lokal ischämischen Parametern und Dauer der Ischämie während eines LVO

Ein Punkt dieser klinischen Arbeit beinhaltete die Korrelation der ischämischen Veränderungen der BGA-Parameter mit der Ischämiedauer. Da eine invasive ischämische Blutentnahme zu mehreren Zeitpunkten im Akutsetting ethisch nicht zu rechtfertigen wäre, bedienten wir uns des Zeitintervalls vom Symptombeginn bis zur ischämischen Probenentnahme in der Thrombektomie. Die Daten dieser Ischämiedauer schwankten intraindividuell zwischen 125 und 973 Minuten in unserer Population. Wir zeigten, dass Patienten mit einem längeren Zeitfenster nach Symptombeginn mit einem niedrigen Blut pH in der Kollateralzirkulation assoziiert waren ($-0,36$; $p=0,0549$). Demgegenüber konnten die publizierten Studienergebnisse von Martha et al. diese Tendenz beim pH-Wert nicht nachweisen. Unsere Resultate unterstützen bisherige experimentelle Erkenntnisse zu diesem Thema, die unter ischämischen Bedingungen eine Zunahme der intrazellulären und extrazellulären intraparenchymalen H^+ -Konzentration fanden (113). Zwar weichten die mittels Mikroelektroden gemessene Protonen-Konzentration von der intraarteriell gemessenen ab, aber dennoch ist eine gute Übereinstimmung für den pH vorhanden. Es ist daher wahrscheinlich, dass zelluläre und extrazellulär interstitielle pH Wertmessungen auf das vaskuläre Kompartiment übertragbar sind. In den ischämisch geschädigten Gefäßen verschlechtert sich die Perfusion durch Funktionsstörung der Autoregulation und Adhäsion von Leukozyten, sodass im weiteren Verlauf Protonen nicht mehr adäquat abtransportiert können und

akkumulieren. Wir nehmen an, dass bei länger andauernder Ischämie eine verminderte Clearance der anfallenden Protonen über die Blutgefäße resultiert. Je länger die fokale Ischämie bei unseren Patienten anhielt, war dies mit einer erhöhten H^+ -Konzentration im Intravasalraum der Kollateralzirkulation assoziiert. Da ein Teil der überschüssigen Protonen im Blut schnell gepuffert werden kann, ist es schwierig diese dynamische pH-Änderungen allein durch einen Messzeitpunkt darzustellen. Extrazelluläre Mechanismen der Pufferung von H^+ sind die Bindung an Proteine, die mit den ionisierbaren Seitengruppen der Aminosäuren als Protonenakzeptoren dienen (117), an Hb sowie das Kohlendioxid-Bikarbonat System, das mit den zahlreichen extra- und intrazellulären zerebralen Isoformen der Carboanhydrasen (313) eine Zunahme der H^+ -Konzentration unter Verbrauch von HCO_3^- ausgleichen kann. So zeigte sich auch hier plausibel in unseren Daten eine Abnahme der HCO_3^- -std-Konzentration (-0,34; $p=0,0740$) sowie der Pufferbasenkonzentration (-0,34; $p=0,0742$) bei Patienten mit fortwährender Ischämiedauer. Das gleichsinnige Verhalten beider Parameter dient als Indikator für eine Verminderung an pufferfähigen Basen, unbeeinflusst vom p_aCO_2 unter stoffwechselbedingten Überschuss von H^+ . Kontrovers zu unseren Daten konnte die nordamerikanische Arbeitsgruppe einen positiven Zusammenhang zwischen Veränderungen des HCO_3^- und BE und der Ischämiedauer bei Frauen beobachten. Jedoch würde man im ischämischen Milieu mit vermehrtem Anfall von Milchsäure, die in H^+ und Laktat dissoziiert, eine resultierende zeitabhängige Protonierung von HCO_3^- erwarten, wenn man davon ausgeht, dass der metabolischen Azidose eine Laktatazidose zugrunde liegt. Das Hinzufügen von Säure erniedrigt damit die Konzentration von HCO_3^- und die Gesamtkonzentration an Pufferbasen. Als Surrogatmarker für die Dauer der Ischämie wurde das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zum Abschluss der Rekanalisation (*engl.* Time from last known normal symptom to thrombectomy completion) herangezogen. Bei den männlichen Studienteilnehmern fand sich dieser Zusammenhang nicht, allerdings präsentierten sich Frauen insgesamt mit einem längeren Zeitfenster im Krankenhaus.

Unter okklusiven Bedingungen erhoben wir auch Ionenverschiebungen, insbesondere des K^+ , die im Median 274 (IQR 205 bis 369) Minuten nach dem Großgefäßverschluss (Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur lokalen ischämischen Probenentnahme) beobachtet wurden. Die K^+ -Konzentration war zu diesem medianen Zeitpunkt distal des Großgefäßverschlusses im Vergleich zur systemischen Zirkulation (-5,49%, $K^+_{\text{ischämisch}}=3,44\text{mmol/L}$ vs. $K^+_{\text{systemisch}}=3,64\text{mmol/L}$; $p=0,0081$) signifikant reduziert. Der Median der Na^+ -Konzentration war im ischämischen Kompartiment gering erhöht im

intrasystemischen Vergleich, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,11$). Young et al. fanden in der regionalen Ischämie an Ratten bei einem unilateralen Verschluss der A.cerebri media (MCAO) im Vergleich zu nicht-ischämischen Ratten, dass die Konzentration des K^+ abnahm und Na^+ im Hirnparenchym anstieg (314). Die Autoren erklärten, dass der Ausstrom von K^+ und gleichzeitig der Einstrom von Na^+ in das regional ischämische Territorium gut vereinbar mit der vorbeschriebenen extrazellulären Erhöhung der Konzentration von K^+ und extrazellulären Abnahme von Na^+ in der fokalen Ischämie sind. Aufgrund einfacher passiver Diffusion würden diese extrazellulären Ionengradienten zwischen der Infarktregion und dem umgebenden Hirnparenchym, extrazellulären Interstitium ausgeglichen werden. In dieser tierexperimentellen Studie untersuchte man ferner den zeitlichen Verlauf der Ionenverteilung. Die ischämische Akkumulation von Natrium war in den ersten 120 Minuten nach Verschluss am höchsten, gefolgt vom Zeitintervall 120 bis 240 Minuten und 240 bis 1440 Minuten. Interessanterweise war der Peak für die Abnahme des K^+ in der fokalen Ischämie zwischen 120 bis 240 Minuten. Insbesondere diese Abnahme der Kaliumionenkonzentrationen mit einem ähnlichen Zeitverlauf (wie oben beschrieben nach im Median 274 Minuten) konnten wir nun für das humane intravasale Kompartiment bestätigen. Experimentell wurden die Daten im Parenchym erhoben, jedoch lassen Beobachtungen erwarten, dass nicht nur der pH-Wert, sondern auch das Ionenmilieu sich möglicherweise zwischen parenchymalen und vaskulären Kompartiment ausgleichen. Ein Unterschied in der jeweiligen Methodik liegt darin, dass das Tierexperiment zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Großhirnhemisphäre (und zusätzlich einer nicht-operierten Kontrollgruppe und scheinchirurgisch-okkludierten Gruppe) vergleicht, während das von unserer Arbeitsgruppe standardisierte Thrombektomieprotokoll einen intraindividuellen bzw. intrasystemischen Vergleich evaluiert. Das Tierexperiment nutzte zur Datenerhebung mehrere Messzeitpunkte nach Okklusion. Auch sind die betrachteten Kompartimente (intra-arteriell vs. ischämisches Hirngewebe) verschieden. Zur Messung der histologischen ischämischen Präparate wurde die Atomabsorptionsspektrometrie verwendet. Das gemeinsame Hauptergebnis der experimentellen und humanen Studie zeigt, dass frühe Elektrolytveränderungen und -bewegungen in der fokalen Ischämie belegt werden konnten. Hingegen fanden andere Untersuchungen von Gotoh et al. an Ratten den signifikanten Anstieg für Na^+ - und geringer K^+ erst 12 Stunden nach MCA Verschluss (143). Übereinstimmend mit unseren lokal ischämischen Ergebnissen, nach im Median 274 Minuten, waren die frühen extrazellulären Anstiege der Na^+ 180 und 360 Minuten nach Gefäßverschluss nicht

signifikant. Ebenso demonstrierte diese tierexperimentelle Beobachtung, dass die Abnahme des K^+ nur gering und nicht signifikant in den ersten 360 Minuten nach Verschluss war. Das Maximum zeigte sich an Tag 3. Dabei wurden die Tiere insgesamt bis zu 7 Tage nach fokaler Ischämie beobachtet. In dem vorgestellten Rattenmodell wurde die Ischämie permanent mikrochirurgisch in der ipsilateralen linken MCA induziert.

4.1.4 Veränderungen der intra-arteriellen lokal ischämischen Ionenkonzentration und deren Einfluss auf die Infarktprogression in der Computertomografie

Eine normale Funktion der Neuronen und Astrozyten bedarf einer physiologischen Verteilung der zerebralen Ionen und Flüssigkeit (103,107). Der zerebrale Wassergehalt wird in seiner Zusammensetzung exakt reguliert (315,316). Es wird davon ausgegangen, dass der hohe Energiebedarf des Gehirns auch für die Regulation des aktiven Ionen- und Wassertransports aufgewendet wird (316,317). Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der (fokalen) Ischämie spielen intra- und extrazelluläre lokale Ionenverschiebungen (33,42,130,318). Diese frühen, innerhalb von Minuten ablaufenden Ionenveränderungen in der Ischämie umfassen die Konzentrationen des Na^+ , K^+ , Cl^- und Ca^{2+} . Während Na^+ das Hauptkation des Extrazellularraumes (EZR) ist, stellt Cl^- das Hauptanion im EZR dar. Im Intrazellulärraum (IZR) ist K^+ das Hauptkation. Da die genannten Elektrolyte den mengenmäßig dominierenden Anteil der Ionen im Hirnparenchym (siehe Tabelle 1) bilden, ist ein Nachweis von deren Konzentrationsveränderungen auch der indirekte Nachweis von (Netto-) Ionenbewegungen innerhalb des Gehirns im Menschen unter in-vivo Bedingungen. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit umfasste die Detektion der intravasal lokal ischämischen Veränderungen in der Konzentration von Kationen und Anionen in der kollateralen Makrozirkulation sowie der Vergleich mit der systemischen Referenzprobe in der ipsilateralen A. carotis interna. Unsere Beobachtungen zeigten im Median im vaskulären Kompartiment eine signifikante Hypokaliämie während der Perakutphase eines Großgefäßverschlusses, wohingegen Na^+ im Referenzbereich lag. Nach pathophysiologischen Gesichtspunkten könnten folgende Mechanismen eine verminderte Konzentration von K^+ im ischämischen Intravasalraum erklären: erhöhter subarachnoidaler Kaliumverlust über den Liquor (143), Umverteilung von K^+ vom zirkulierenden Blut in das interstitielle Gewebe oder in den Intrazellulärraum der

Endothelzellen und Blutzellen. Unter ischämischen Bedingungen könnte eine hypoxisch-induzierte Hochregulierung von nicht-selektiven Kationenkanälen einen transendothelialen Transport und Ionenfluss von K^+ in das extrazelluläre interstitielle gesunde Hirnparenchym auslösen (130). Weiterhin könnte der in unseren Daten gemessene alkaline Shift des lokalen pH die Na^+/K^+ -ATP-ase der Erythrozyten stimulieren, die zelluläre Aufnahme von K^+ steigern und somit die extrazelluläre intravaskuläre Konzentration von K^+ verringern (247). Als weiterer Faktor kommt als Folge der erhöhten Konzentration der Glukosekonzentration im ischämischen Blut in unseren Daten (Glu=122,3 (IQR 108,8 – 135,8) mg/dl) eine vermehrte Sekretion des Hormons Insulin aus den B-Zellen des Pankreas in Betracht. Die glukoseabhängige Ausschüttung von Insulin könnte die intrazelluläre Akkumulation von Kalium durch eine Aktivierung des Na^+/H^+ Antiports und der Na^+/K^+ -ATP-ase bewirken (319). Die Na^+-K^+ -ATP-ase wird von vielen Autoren als ein (Schlüssel-)Mediator in der Aufrechterhaltung der zerebralen Ionenhomöostase in Säugetierzellen angesehen (320,321). Yang et al. berichteten in der permanenten (ohne Reperfusion) fokalen Ischämie im NagermodeLL von einer reduzierten Aktivität der Na^+/K^+ -ATP-ase jeweils 30, 60, 120 und 240 Minuten nach Gefäßverschluss der MCA in der ischämischen Hemisphäre mit resultierender Abnahme des K^+ , wobei der Peak am höchsten nach 240 Minuten war (322). Die Arbeit zeigte eine extrazelluläre interstitielle Zunahme des Na^+ sowie begleitend eine Abnahme des K^+ für das transiente und das permanente Okklusionsmodell. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ionenbewegungen bei intakter Blut-Hirn-Schranke über eine Diffusion zwischen dem ischämischen Parenchym und dem umliegenden Hirngewebe, dem Liquor und dem intravaskulären Kompartiment erfolgen. Extrazelluläre Ionengradienten führen damit zu einem Nettoeinstrom von Na^+ und Ausstrom von K^+ . Die lokale Hypokaliämie in unseren Daten bestätigt, dass der Verlust von K^+ im ischämischen zerebralen Parenchym nicht durch eine Ausscheidung über den Blutstrom bedingt ist. Bei einem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke scheint der Abstrom von K^+ ins vaskuläre Kompartiment sehr gering. Dies steht im Einklang mit anderen Arbeiten, die die Clearance von K^+ durch den ohnehin verringerten Blutfluss als vernachlässigbar ansahen, selbst wenn K^+ -Gradienten zwischen dem Extrazellularraum und dem Blut hergestellt werden (323,324). Im Gegensatz hierzu wird die Ionendiffusion innerhalb des Gewebes nur durch die Größe des Extrazellularraums begrenzt (140). Zusätzlich können gliale Netzwerke einen schnellen Fluss von Ionen innerhalb des Parenchyms ermöglichen (325). Unter ischämischen Bedingungen sind Astrozyten optimal für eine Pufferung des extrazellulären K^+ ausgestattet (326). Martha et al. fanden dagegen im

Menschen eine Hypokaliämie jeweils im ischämischen und systemischen Blut und führten diese auf eine Hyperventilation während ITN zurück (162).

In unserer vorliegenden Studie konnte eine signifikante Erhöhung des $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotienten in der ischämischen Probe (+3,29%; $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient_{ischämisch}=41,74 vs. $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient_{systemisch}=40,38; $p=0,0048$) mit einer gering erhöhten, jedoch nicht signifikanten Na^+ Konzentration ($p=0,11$) während der Perakutphase eines Großgefäßverschlusses gezeigt werden. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich im intravaskulären ischämischen Kompartiment im Menschen ein geringer Gewinn von Na^+ und synchroner Verlust von K^+ bzw. bei konstanter Konzentration von Na^+ eine Reduktion von K^+ herausbildet. Als mögliche Pathomechanismen stehen ein erhaltener retrograder leptomeningealer Kollateralfluss mit einer erheblichen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zur Diskussion. Durch das Vorhandensein eines residuellen retrograden Blutstroms könnte Na^+ in das regional ischämische Hirnparenchym einströmen. In den frühen Phasen der fokalen Ischämie ist die Blut-Hirn-Schranke, welche das Gehirn vor Schwankungen der Ionenkonzentrationen im Blutplasma schützt, allerdings meist intakt. Der nachfolgende Austausch zwischen dem Blut und dem zerebralen Interstitium müsste dann über eine selektive Aktivierung und Expressionszunahme von Transportern und Kanälen der Endothelzellen erfolgen. Schielke et al. demonstrierten an Ratten, dass bei intakter Blut-Hirn-Schranke 120 bis 180 Minuten nach Gefäßverschluss die Akkumulation von Na^+ im ischämischen Gewebe durch eine Aktivierung der endothelialen Na^+/K^+ -ATP-ase erklärt werden kann (327). Die extrazellulär interstitiell erhöhte K^+ -Konzentration vermittelte die Aktivierung der abluminal gelegenen Pumpe. Lo et al. argumentierten unter frühen ischämischen Bedingungen bei intakter Blut-Hirn-Schranke, dass die Natriumakkumulation durch eine verminderte Clearance von Na^+ zu Stande kommt (141). Eine Kompression des Extrazellularraumes führt über eine Blockade des Abflussweges dazu, dass Na^+ nicht über den Liquor abfließen kann. Als weitere Möglichkeit wurde eine eingeschränkte Clearance von Na^+ über das Blut diskutiert. Der Wassereinstrom ins Gehirn resultiert aus einem erhaltenen hydrostatischen Druck im Gefäßsystem, der dem kolloidosmotischen Druck entgegenwirkt. Schuier und Hossmann konnten diese experimentellen, zeitabhängigen Ionenveränderungen in der fokalen Ischämie innerhalb der ersten 240 Minuten nach Gefäßverschluss bei intakter Blut-Hirn-Schranke auch an Katzen belegen (328). Sie fanden ebenso einen signifikanten Anstieg des $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotienten im ischämischen Territorium im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sie spekulierten, dass der Einstrom von Na^+ in das ischämische Territorium durch die extrazelluläre Abnahme von Na^+ verstärkt wird

über den Aufbau eines ionischen und osmotischen Gradienten entlang der intakten Blut-Hirn-Schranke. Betz et al. zeigten am Fadenokklusionsmodell der Ratte, dass es neben einem Nettoeinstrom von Na^+ in das ischämische Parenchym und Ausstrom von K^+ aus dem Gewebe zu einer begleitenden erwartbaren Erhöhung des Hauptanions Cl^- in der fokalen Ischämie kommt (329). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Auch wenn wir keine signifikant erhöhte intravaskuläre Konzentration von Cl^- im Median in der ischämischen Probe im Vergleich zur systemischen Probe messen konnten ($\text{Cl}^-_{\text{ischämisch}} = 107,7 \text{ mmol/L}$ vs. $\text{Cl}^-_{\text{systemisch}} = 107,0 \text{ mmol/L}$, $p = 0,42$), beschreiben wir ein gleichzeitiges intraarterielles Verhalten zu unseren erhobenen ebenso nicht-signifikanten Ergebnissen von Na^+ . Ausgehend von der Annahme, dass in einem Flüssigkeitsraum Kationen und Anionen nicht unabhängig voneinander betrachtet werden können, stellt sich ein Gleichgewicht ein, wenn die Summe der positiv geladenen Ionen gleich der Summe der negativ geladenen Ionen ist.

Tierexperimentelle Schlaganfallmodelle beschrieben frühe Konzentrationsveränderungen der Kationen und Anionen und korrelierten den Verlust der Ionenhomöostase mit einer resultierenden Zunahme des Wassergehaltes in der fokalen Ischämie (143,314,328–330). Ein weiterer wesentlicher Aspekt dieser Arbeit war es ein Zusammenhang zwischen intravaskulären Ionenveränderungen in der ischämischen Makrozirkulation und einer Wasserzunahme im ischämischen Territorium darzustellen. Zur Einschätzung des pathologischen intraparenchymatösen Wassergehaltes wurden lokale Dichteminderungen mit Hilfe der Computertomografie ermittelt (331). Dabei gingen wir näherungsweise davon aus, dass ausgeprägtere Dichteminderungen in einem niedrigen ASPECTS resultieren. Ein niedriger ASPECTS spiegelt sich dann in einem höheren Wassergehalt wider. Da die Entwicklung einer Wasserzunahme im Gehirn zeitabhängig ist (140), bestimmten wir den ASPECTS zu mehreren Zeitpunkten: präinterventionell und bis 48 Stunden postinterventionell. Allgemein muss man bei Verwendung des ASPECTS bedenken, dass dieser den Wassergehalt des ischämischen Hirnparenchyms nur orientierend abbildet. Der Score stellt keine quantitative Volumenskala dar, da die 10 Regionen eine unterschiedliche Größe und Volumen besitzen. Weiterhin sind die frühen Dichteminderungen oft sehr schwierig zu detektieren und die Abnahme der Dichteminderungen sind abhängig von dem a priori Wassergehalt vor der Ischämie (332). Als Alternative zur Quantifizierung der Nettowasseraufnahme schlugen Minnerup et al. daher die Densometrie mit Hilfe der multimodalen Computertomografie vor (333). Diese Bildgebungsmodalität könnte bei der Planung und Durchführung weiterer prospektiver Studien berücksichtigt werden.

Im ersten Schritt zeigten wir in der vorliegenden Arbeit, dass die lokale ischämische K^+ -Konzentration signifikant moderat positiv mit dem präinterventionellen ASPECTS korreliert ($r=0,3$, $p=0,0409$). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass Patienten mit einem niedrigen intravasalen K^+ im ischämischen Kompartiment mit einem ausgeprägteren Infarktausmaß assoziiert sind. Unter der Annahme, dass eine zunehmende Infarktdemarkation mit einem höheren Wassergehalt zusammenhängt, bestätigten wir die dargelegten tierexperimentellen Ergebnisse. Watanabe et al. zeigten schon 1977 an Affen, dass nach Verschluss der MCA im Infarktreal der zunehmende Wassergehalt mit einer abnehmenden K^+ und einer Zunahme des $Na^+:K^+$ -Quotienten im Gewebe einhergeht (159). Die Zunahme des $Na^+:K^+$ -Quotienten konnten wir nun erstmals im Menschen intravaskulär messen. Höhere arteriell ischämische $Na^+:K^+$ -Quotienten ($r=-0,32$, $p=0,0305$) waren moderat bei den Patienten mit einem ausgedehnten präinterventionellen Infarktausmaß assoziiert. Andere Ergebnisse der Tiermodelle bekräftigen die Korrelation zwischen dem $Na^+:K^+$ -Quotienten und dem Wassergehalt (322,328).

Anschließend belegten wir, dass höhere ischämische Konzentrationen von Na^+ moderat mit dem Infarktausmaß 48 Stunden nach der Rekanalisation ($r=-0,34$, $p=0,0204$) korrelierten. Auch dieser vaskuläre Zusammenhang zwischen höheren Na^+ Werten im ischämischen Territorium und ausgeprägteren Dichteminderungen wurde in vorherigen experimentellen Parenchym-Studien bestätigt: So schlugen Wang et al. in der fokalen Ischämie bei Ratten vor, dass die Akkumulation von Na^+ im ischämischen Territorium genutzt werden kann, um die Zeit des Gefäßverschlusses abzuschätzen (334). Im Gegensatz dazu beobachteten Martha et al. an zentral-venösen BGA-Proben bei Ratten, dass höhere intravasale Na^+ -Konzentrationen nach pMCAO mit einem geringeren Ödemausmaß assoziiert waren (105). Im Menschen konnte die Arbeitsgruppe keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Infarktes und Veränderungen von Na^+ finden. Ferner weisen unsere Daten darauf hin, dass das lokal ischämische Na^+ mit einer Progression des Infarktausmaßes ($r=0,42$, $p=0,0033$) assoziiert ist. Daraus ergibt sich, dass erhöhte intravasale Na^+ -Konzentrationen im ischämischen Blutkompartiment mit einer Zunahme der intraparenchymalen radiologischen CT-Dichteminderungen assoziiert sind. Damit unterstützen unsere humanen vaskulären Resultate die Ergebnisse verschiedener Tierarten (Affen, Mäusen, Katzen und Ratten) in der lokalen Ischämie: Auch hier ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Na^+ -Konzentration und dem zunehmenden intraparenchymalen Wassergehalt (142,159,314,328). Insbesondere der retrograde kollaterale Blutstrom könnte für den Zufluss von H_2O in das

Infarktgebiet verantwortlich sein (140). Interessanterweise fand sich bei insgesamt nur 31 Patienten eine Progression des Infarktes im prä- und postinterventionellen Vergleich. Die übrigen 20 Patienten erreichten konstante Dichteminderungen bemessen als ASPECTS im zeitlichen Vergleich vor und bis zu 48 Stunden nach der Rekanalisation.

4.1.5 Veränderungen der intra-arteriellen lokal ischämischen BGA-Parameter und deren Einfluss auf den klinischen Schweregrad nach der Rekanalisation

Zum Abschluss gilt es zu erörtern, ob diese an einer größeren Schlaganfallkohorte gewonnenen Erkenntnisse auch Bedeutung für die klinische Anwendung erlangen können. Unsere Daten belegen, dass der Verlust der Ionenhomoöstase mit einer Zunahme der parenchymatösen Dichteminderung korreliert. Die vorbeschriebene Dichteminderung bzw. Wasserzunahme in der zerebralen Ischämie kann zu einem zerebralen extrazellulären „ionischen“ Ödem und extrazellulären „vasogenen“ Ödem führen (335). Das Parenchymödem kann in einem malignen Verlauf enden (336), für den zahlreiche weitere beeinflussende Faktoren vorbeschrieben sind (337): klinisch neurologische (Labor-) Parameter z.B. ein systolischer Blutdruckwert größer 180mmHg innerhalb der ersten 24 Stunden, neuroradiologische Variablen wie eine ausgedehnte Infarktdemarkation (Infarzierung über der Hälfte des MCA-Territoriums), eine Mittellinienverlagerung oder der Karotis-T-Verschluss. Andere Autoren beschrieben die Aquaporin-4 Ausstattung des Patienten (338), die Dysfunktion von Ionentransportern (339) oder die piale Kollateralversorgung (340,341). Die klinische Relevanz des zerebralen Ödems unterstreicht auch die hohe Letalitätsrate des malignen Hirnödems. Als schwere Komplikation führt die Entwicklung eines raumfordernden Ödems zu einer Sterblichkeitsrate von 80% innerhalb der ersten Woche (342). In unserem Patientenkollektiv verstarben zwei Patienten an den Folgen des Ödems und der intrakraniellen Drucksteigerung.

Die Hyperglykämie ist mit ungefähr 20 bis 40% ein häufiger Befund bei Patienten, die mit einem ischämischen Schlaganfall im Krankenhaus aufgenommen werden (343–345). Dabei wurde die Konzentration von Glu mit Hilfe von kapillären, venösen Blut betseitig und/oder mittels subkutanen Glukosesensor gemonitort. Wir konnten an unserem Studienkollektiv mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus im ischämischen und systemischen Blut diese Erkenntnisse für das arterielle Kompartiment

bestätigen, in dem jeweils eine Hyperglykämie ohne signifikanten Unterschied gemessen wurde ($\text{Glu}_{\text{ischämisch}}=122,3\text{mg/dl}$ vs. $\text{Glu}_{\text{systemisch}}=122,0\text{mg/dl}$; $p=0,99$). Interessanterweise konnten wir darüber hinaus das erste Mal im Menschen die zerebrale Glu zum Zeitpunkt der Thrombektomie mit dem frühen follow-up NIHSS 48h nach der Rekanalisation assoziieren ($r=0,37$; $p=0,0145$) und damit einer Verschlechterung im frühen klinischen Outcome. Diese Assoziation von ischämischen Blutglukosespiegeln während der Perakutphase eines LVO ließ sich weiterhin nicht mit dem klinischen Schweregrad zur Aufnahme (bemessen als NIHSS) korrelieren ($r=0,04$, $p=0,77$), sodass wir die lokal ischämische Glu als neuen Indikator für das frühe funktionell- klinische Outcome betrachten. Es gibt ausreichend Evidenz dafür, dass höhere Glukosespiegel mit einem schlechteren klinischen Ergebnis und höherem Sterberisiko im Krankenhaus verknüpft sind (346). In einer Metaanalyse von Capes et al. war das relative Sterberisiko in hyperglykämischen nicht-diabetischen Schlaganfallpatienten um das 3,3 fache erhöht (347). Die von uns gefundene Assoziation wurde in anderen Studien auch unabhängig von weiteren Parametern für schlechtes Outcome wie das Patientenalter, klinischer Schlaganfall- Schweregrad zur Aufnahme, Diabetes Status oder Infarkt volumen beschrieben (348). Die genauen Pathomechanismen, die eine neurologische Verschlechterung bewirken, sind komplex und multifaktoriell (349), darunter Verminderung des CBF oder im Rahmen einer Gewebeschädigung nach Reperfusion. Im Menschen resultiert die akute Hyperglykämie in eine verstärkte Koagulation durch eine vermehrte Komplexbildung von Thrombin-Antithrombin (TAT) (350). Dieser Prozess wird durch die Hyperinsulinämie verstärkt, welche zusätzlich das kompensatorische System der Fibrinolyse über eine verstärkte Synthese von Inhibitoren der Plasminogenaktivatoren hemmt (351).

Bisherige humane Studien konnten den Einfluss der akuten Hyperglykämie in der lokal-ischämischen Kollateralzirkulation auf das frühe funktionell klinische Outcome noch nicht herausarbeiten. Vergleichbare humane Daten zeigten, dass die Oxygenierungsparameter des zerebralen $p_a\text{O}_2>70\text{mmHg}$ und $s_a\text{O}_2>92\%$ mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der Verbesserung des klinischen Outcomes korrelierten (161). Die klinische Verbesserung wurde anhand der NIHSS Skala definiert als ein Abfall um mindestens 4 Punkte nach dem 7. Tag bzw. zur Entlassung. Die nordamerikanische Arbeitsgruppe bestimmte den NIHSS zur Entlassung der Patienten, gab aber kein Zusammenhang mit einem lokal ischämischen BGA-Parameter an.

4.2 Limitationen

In der Bewertung der erfassten Daten muss berücksichtigt werden, dass die Auswahl der Patienten der vorliegenden Dissertation aus einer prospektiven Erfassung aller am UKW thrombektomierten Schlaganfallpatienten (n=366) über einen Erhebungszeitraum von 21 Monaten im Rahmen von Ein- oder Ausschlusskriterien vorgenommen wurden. Zu diesen Einschlusskriterien zählte der invasiv angiografisch betätigte okklusive Verschluss eines Großgefäßes im anterioren Stromgebiet: distale ACI einschließlich dem Karotis-T-Segment, im M1- Segment der MCA oder eines dominanten M2-Segmentes. An dieser Lokalisation tragen für den akuten Verschluss ohne vorbestehende Stenose mehrere Kollateralwege bei, die der Erhaltung des Blutflusses im ischämischen Penumbra-Kompartiment dienen (305): schädelbasisnahe Anastomosen des Circulus arteriosus Willisii über die A. communicans anterior und den beiden Aa. communicantes posteriores, Externa-Interna-Kollateralen (über die A. fazialis, A. ophthalmica und/ oder A. meningea media) sowie Heubners piale leptomeningeale Anastomosen. Die Definition eines Großgefäßverschlusses bei Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall beinhaltet am gängigsten die oben genannten Lokalisationen oder mehrere Verschlüsse, aber auch die A.basilaris (27). Bei den erhobenen Daten meiner Arbeit wurden jedoch Verschlüsse des vertebrobasilären Stromgebietes ausgeschlossen, da die Kollateralversorgung nicht mit der vorderen Zirkulation vergleichbar ist. Neben der differentiellen neuroanatomischen Kollateralanatomie im posterioren Stromgebiet, im Gegensatz zu derjenigen des vorderen Stromgebietes (352,353), erhält das vertebrobasiläre System auch nur 20% des zerebralen Blutflusses (354). Weitere prospektive Studien werden benötigt, um zu evaluieren ob unsere Daten auf das hintere Stromgebiet und damit für das gesamte vaskuläre zerebrale System übertragbar sind.

Außerdem muss bedacht werden, dass diese Beobachtungsstudie am UKW als monozentrische Studie in Nordwestbayern angelegt war. Dieses ländlich geprägte Gebiet besitzt eine Fläche von etwa 10.500 km² und 1,5 Millionen Einwohnern (Zensus 06/2021). Das UKW als koordinierendes neurovaskuläres Zentrum bzw. „Level III-Hospital“ umfasst (355) eine neurologische Klinik mit zertifizierter überregionaler SU, neurologischer Intensivstation und ständiger Präsenz in einer Notaufnahme, eine neurochirurgische Klinik mit neurochirurgischer Intensivstation, eine neuroradiologische Klinik mit Schnittbilddiagnostik, Angiografieraum mit biplanarer Neurografieranlage und teleradiologischen Konsultationsmöglichkeiten, eine gefäßchirurgische Klinik mit

Revaskularisation an der extrakraniellen Karotis sowie ein telemedizinisches Netzwerk, dem *Transregionalen Netzwerk für Schlaganfall Intervention mit Telemedizin* (TRANSIT), das 12 Krankenhäusern zusammenschließt (356). Der komplexe intrakranielle Gefäßverschluss wurde in enger Zusammenarbeit den genannten Fachdisziplinen im „neurovaskulären Netzwerk“ versorgt (357). Die gewonnenen Erkenntnisse entsprechen also den regionalen Gegebenheiten in dieser Versorgungsregion und Studienpopulation. Es könnte somit ein Selektionsbias für das eingeschlossene Patientenkollektiv vorliegen. Weitere Studien müssen im Verlauf klären, ob die Hauptergebnisse dieser Arbeit repräsentativ auf die deutsche bzw. europäische Bevölkerung angewendet werden können. Basierend auf den Ergebnissen unserer Studie wurden 34 der 51 eingeschlossenen Patienten aus erstversorgenden zuweisenden Krankenhäusern ans UKW sekundär verlegt. Das entspricht einem Anteil von zwei Dritteln der Fälle mit einem zeitaufwändigen Intensivtransport, der mit Therapieverzögerungen, einer Progredienz der irreversibel zerebralen Schädigung (217) und einem schlechteren neurologischem Outcome bzw. einer höheren Mortalität assoziiert ist (358,359).

Es werden mehr prospektive Daten mit einer größeren Fallzahl an ausgewerteten Patienten benötigt und wären wünschenswert, um klären zu können ob die gefundenen lokalen Ionenveränderungen valide reproduzierbar sind. Im Erhebungszeitraum konnte nur bei knapp ein Drittel (n=51) aller in Frage kommenden Patienten (n=366) eine intraarterielle Blutgasprobe gewonnen werden. Interessant wäre sicherlich auch ein longitudinales Studiendesign mit wiederholten Probeentnahmen in der lokal ischämischen Makrozirkulation des Schlaganfallpatienten als follow-up Monitoring, was sich aber nur in der Theorie wünschen lässt, da dieser Ansatz selbstverständlich ethisch nicht praktiziert werden kann und Rezidivereignisse und Zweiteingriffe genau dieser Schlaganfallart eine seltene Rarität darstellen. Ansätze zum kontinuierlichen intravasalen Blutgasmonitoring bei schwerkranken Patienten mit respiratorischer Insuffizienz auf Intensivstationen existieren (360–362). Allerdings ist unser zerebral-invasives Studienprotokoll im Rahmen der notfallmäßig indizierten MTE nicht ohne weiteres auf ein kontinuierliches Monitoring in der klinischen Anwendung auszuweiten. Dies ist nur schwer mit ethischen Betrachtungen zu vereinbaren und wird auch in Zukunft nur schwer möglich sein (363). Tierexperimentell werden lokale molekulare Veränderungen zwischen der ischämischen und gesunden bzw. nicht-ischämischen Hemisphäre miteinander verglichen. Ein intraarterielles Sampling in der gesunden Hemisphäre wäre im Rahmen der Akutbehandlung und der durchgeführten Sampling

Methode eine nicht zu rechtfertigende Verlängerung der invasiven Standardbehandlung mit möglichen, wenn auch nur minimalen einhergehenden Risiken einer Patientengefährdung (364). Zur Gewinnung einer intra-arteriellen Blutgasprobe müsste dann zusätzlich die kontralateral hirnzuführende A. carotis interna selektiv katheterisiert werden, was zeitaufwendig ist.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Hinblick auf unsere humane Beobachtungsstudie kann festgehalten werden, dass die Evaluation der arteriellen Blutgasanalyse in der lokal ischämischen Kollateralzirkulation ein einfach zu handhabendes und schnell zur Verfügung stehendes diagnostisches Tool noch während der EVT ist, um die lokal ischämische Na^+ -Konzentration und den $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotienten zu beurteilen. Die frühen intraprozeduralen Elektrolytveränderungen der Ionenkonzentration von Na^+ konnten mit einer Infarktprogression assoziiert werden. Auf Basis dieser Ergebnisse an einer größeren prospektiven Kohorte sind weitere Studien nötig, um früh dynamische Ionenstörungen im Angiografieraum beim Schlaganfallpatienten zu erheben. Ionenveränderungen können als innovativer prognostischer Parameter für das frühzeitige Erkennen einer Infarktprogression im Kontroll-Computertomogramm dienen.

5. Zusammenfassung

Störungen der Ionen- und Blutgas Homöostase mit Verschiebungen von Na^+ und K^+ in der regionalen Hypoxie sind ein Kennzeichen der experimentellen zerebralen Ischämie, wurden aber in ihrer Bedeutung für Schlaganfallpatienten noch nicht hinreichend untersucht. Wir berichten über eine prospektive, humane Querschnittsstudie an 366 Schlaganfallpatienten, die mit einer endovaskulären Rekanalisation bei einem akuten LVO der vorderen Zirkulation zwischen dem 18. Dezember 2018 und dem 31. August 2020 behandelt wurden. Im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit wurden intraprozedural arterielle Blutgasproben (1ml) aus dem lokal ischämischen Kollateralkreislauf und der intraindividuellen systemischen Referenzlokalisation in 51 Patienten gewonnen. Die Probengewinnung mit Hilfe eines Mikrokatheters erfolgte nach einem bereits veröffentlichten Protokoll.

Diese Arbeit weist in der Perakutphase eines Großgefäßverschlusses signifikant nach, dass der lokal ischämische p_{aO_2} (-4,29%, $p_{\text{aO}_2\text{ischämisch}}=185,3$ mmHg vs. $p_{\text{aO}_2\text{systemisch}}=193,6$ mmHg; $p=0,035$) und die Konzentration von K^+ (-5,49%, $\text{K}^+_{\text{ischämisch}}=3,44$ mmol/L vs. $\text{K}^+_{\text{systemisch}}=3,64$ mmol/L; $p=0,0081$) signifikant reduziert war. Wir beobachteten, dass der $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient in der Kollateralzirkulation (+3,29%; $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient_{ischämisch}=41,74 vs. $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Quotient_{systemisch}=40,38; $p=0,0048$) im Vergleich zur systemischen Zirkulation signifikant erhöht war, während die Na^+ -Konzentration signifikant positiv mit einer Zunahme des Infarktausmaßes assoziiert war ($r=0,42$, $p=0,0033$). Wir fanden eine alkaline Tendenz des zerebralen pH (+0,14%, $\text{pH}_{\text{ischämisch}}=7,38$ vs. $\text{pH}_{\text{systemisch}}=7,37$, $p=0,0019$), mit einer zeitabhängigen Verschiebung in den azidotischen Bereich ($r=-0,36$, $p=0,0549$).}}

Schlussfolgernd deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die durch den Schlaganfall verursachten Veränderungen der zerebralen Sauerstoffversorgung, der Ionenzusammensetzung und des Säure-Basen-Gleichgewichts dynamisch auftreten, während der okklusiven Ischämie fortschreiten und mit der akuten Gewebeschädigung im Zusammenhang stehen. Wünschenswert sind weitere prospektive Studien, um die Ergebnisse valide zu reproduzieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Ringleb PA., Köhrmann M. S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. *DGNeurologie* 2022;5(1):17–39. Doi: 10.1007/s42451-021-00407-6.
2. Powers WJ., Rabinstein AA., Ackerson T., et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344–418. Doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
3. Hankey GJ., Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ* 2015;350(jan15 1):h56. Doi: 10.1136/bmj.h56.
4. Nolte CH., Müller-Nordhorn J., Jungehülsing GJ., et al. Symptome, Risikofaktoren und Ätiologie von transitorisch ischämischer Attacke und Schlaganfall. *Nervenarzt* 2005;76(10):1231–8. Doi: 10.1007/s00115-005-1928-3.
5. Brott T., Adams HP., Olinger CP., et al. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale. *Stroke* 1989;20(7):864–70. Doi: 10.1161/01.STR.20.7.864.
6. Lyden P., Brott T., Tilley B., et al. Improved reliability of the NIH stroke scale using video training. *Stroke* 1994;25(11):2220–6. Doi: 10.1161/01.STR.25.11.2220.
7. Sacco RL., Kasner SE., Broderick JP., et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* 2013;44(7):2064–89. Doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.
8. Hand PJ., Kwan J., Lindley RI., Dennis MS., Wardlaw JM. Distinguishing Between Stroke and Mimic at the Bedside. *Stroke* 2006;37(3):769–75. Doi: 10.1161/01.STR.0000204041.13466.4c.
9. H. Buck B., Akhtar N., Alrohimi A., Khan K., Shuaib A. Stroke mimics: incidence, aetiology, clinical features and treatment. *Ann Med* 2021;53(1):420–36. Doi: 10.1080/07853890.2021.1890205.
10. Quenardelle V., Lauer-Ober V., Zinchenko I., et al. Stroke Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening. *Cerebrovasc Dis* 2016;42(3–4):205–12. Doi:

10.1159/000445956.

11. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators., Feigin VL., Nguyen G., et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 2018;379(25):2429–37. Doi: 10.1056/NEJMoa1804492.
12. Stahmeyer JT., Stubenrauch S., Geyer S., Weissenborn K., Eberhard S. The Frequency and Timing of Recurrent Stroke: An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116(42):711–7. Doi: 10.3238/arztebl.2019.0711.
13. Benjamin EJ., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. vol. 139. 2019.
14. Wolfe CDA. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;40(5):1557–63. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535088.
15. Meyer L., Alexandrou M., Flottmann F., et al. Endovascular Treatment of Very Elderly Patients Aged ≥ 90 With Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5). Doi: 10.1161/JAHA.119.014447.
16. Lanan F., Seron P. Facing the stroke burden worldwide. *Lancet Glob Heal* 2021;9(3):e235–6. Doi: 10.1016/S2214-109X(20)30520-9.
17. Johnson W., Onuma O., Owolabi M., Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ* 2016;94(9):634-634A. Doi: 10.2471/BLT.16.181636.
18. Abbafati C., Machado DB., Cislighi B., et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204–22. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
19. Roth GA., Mensah GA., Johnson CO., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982–3021. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
20. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle-Herz-Kreislauf->

Erkrankungen-InsgesamtHtml 2021:abgerufen am 12.11.2021, 11:44Uhr.

21. Carandang R., Seshadri S., Beiser A., et al. Trends in Incidence, Lifetime Risk, Severity, and 30-Day Mortality of Stroke Over the Past 50 Years. *JAMA* 2006;296(24):2939. Doi: 10.1001/jama.296.24.2939.
22. Kamel H., Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res* 2017;120(3):514–26. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407.
23. Boehme AK., Esenwa C., Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472–95. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
24. Turc G., Bhogal P., Fischer U., et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 2019;4(1):6–12. Doi: 10.1177/2396987319832140.
25. Adams HP., Bendixen BH., Kappelle LJ., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35–41. Doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
26. Tiedt S., Herzberg M., Küpper C., et al. Stroke Etiology Modifies the Effect of Endovascular Treatment in Acute Stroke. *Stroke* 2020;51(3):1014–6. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028383.
27. Lakomkin N., Dhamoon M., Carroll K., et al. Prevalence of large vessel occlusion in patients presenting with acute ischemic stroke: a 10-year systematic review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2019;11(3):241–5. Doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014239.
28. Ginsberg MD., Busto R. Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke* 1989;20(12):1627–42. Doi: 10.1161/01.STR.20.12.1627.
29. Mergenthaler P., Dirnagl U., Meisel A. Pathophysiology of stroke: Lessons from animal models. *Metabolic Brain Disease*, vol. 19. 2004. p. 151–67.
30. Kaur H., Sarmah D., Kalia K., et al. Animal Models of Ischemic Stroke. Application

- of Biomedical Engineering in Neuroscience. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 41–50.
31. Dirnagl U. Pathobiology of injury after stroke: The neurovascular unit and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1268(1):21–5. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06691.x.
 32. Attwell D., Buchan AM., Charpak S., Lauritzen M., MacVicar BA., Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010;468(7321):232–43. Doi: 10.1038/nature09613.
 33. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 1999;22(9):391–7. Doi: 10.1016/S0166-2236(99)01401-0.
 34. Gelmers H-J., Krämer G., Hacke W., Hennerici M. Pathophysiologie der Hirnschämie. *Zerebrale Ischämien*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989. p. 19–32.
 35. Astrup J., Siesjö BK., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12(6):723–5. Doi: 10.1161/01.STR.12.6.723.
 36. Heiss WD. Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 1983;14(3):329–31. Doi: 10.1161/01.STR.14.3.329.
 37. SYMON L., PASZTOR E., BRANSTON NM. The Distribution and Density of Reduced Cerebral Blood Flow Following Acute Middle Cerebral Artery Occlusion: An Experimental Study by the Technique of Hydrogen Clearance in Baboons. *Stroke* 1974;5(3):355–64. Doi: 10.1161/01.STR.5.3.355.
 38. Heiss W-D., Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983;14(3):294–301. Doi: 10.1002/ana.410140307.
 39. Moskowitz MA., Lo EH., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010;67(2):181–98. Doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
 40. Puyal J., Ginet V., Clarke PGH. Multiple interacting cell death mechanisms in the mediation of excitotoxicity and ischemic brain damage: A challenge for neuroprotection. *Prog Neurobiol* 2013;105:24–48. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.03.002.

41. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol* 2016;15(8):869–81. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
42. Hansen AJ., Nedergaard M. Brain ion homeostasis in cerebral ischemia. *Neurochem Pathol* 1988;9(1–3):195. Doi: 10.1007/BF03160362.
43. Osuga H., Hakim AM. Relevance of interstitial glutamate to selective vulnerability in focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14(2):343–7. Doi: 10.1038/jcbfm.1994.42.
44. Sakamoto N., Kogure K., Kato H., Ohtomo H. Disturbed Ca²⁺ homeostasis in the gerbil hippocampus following brief transient ischemia. *Brain Res* 1986;364(2):372–6. Doi: 10.1016/0006-8993(86)90850-4.
45. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1992;77(2):169–84. Doi: 10.3171/jns.1992.77.2.0169.
46. Peters O., Back T., Lindauer U., et al. Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18(2):196–205. Doi: 10.1097/00004647-199802000-00011.
47. Saito K., Suyama K., Nishida K., Sei Y., Basile AS. Early increases in TNF-alpha, IL-6 and IL-1 beta levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain. *Neurosci Lett* 1996;206(2–3):149–52. Doi: 10.1016/s0304-3940(96)12460-5.
48. Deb P., Sharma S., Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 2010;17(3):197–218. Doi: 10.1016/j.pathophys.2009.12.001.
49. Stoll G., Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke — implications for treatment. *Nat Rev Neurol* 2019;15(8):473–81. Doi: 10.1038/s41582-019-0221-1.
50. Iadecola C., Buckwalter MS., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest* 2020;130(6):2777–88. Doi: 10.1172/JCI135530.

51. del Zoppo GJJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009;158(3):972–82. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.028.
52. Kollikowski AM., Schuhmann MK., Nieswandt B., Müllges W., Stoll G., Pham M. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol* 2020;87(3):466–79. Doi: 10.1002/ana.25665.
53. Strinitz M., Pham M., März AG., et al. Immune Cells Invade the Collateral Circulation during Human Stroke: Prospective Replication and Extension. *Int J Mol Sci* 2021;22(17):9161. Doi: 10.3390/ijms22179161.
54. Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2020;20(2):95–112. Doi: 10.1038/s41577-019-0215-7.
55. Schuhmann MK., Kollikowski AM., März AG., Bieber M., Pham M., Stoll G. Danger-associated molecular patterns are locally released during occlusion in hyper-acute stroke. *Brain, Behav Immun - Heal* 2021;15(May):100270. Doi: 10.1016/j.bbih.2021.100270.
56. Gauberti M., De Lizarrondo SM., Vivien D. The ‘inflammatory penumbra’ in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. *Eur Stroke J* 2016;1(1):20–7. Doi: 10.1177/2396987316630249.
57. Li Y., Chopp M., Jiang N., Yao F., Zaloga C. Temporal profile of in situ DNA fragmentation after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(3):389–97. Doi: 10.1038/jcbfm.1995.49.
58. Heiss WD. Ischemic penumbra: Evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20(9):1276–93. Doi: 10.1097/00004647-200009000-00002.
59. Catanese L., Tarsia J., Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res* 2017;120(3):541–58. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309278.
60. Minnerup J., Wersching H., Schilling M., Schäbitz WR. Analysis of early phase and subsequent phase III stroke studies of neuroprotectants: outcomes and predictors for success. *Exp Transl Stroke Med* 2014;6(1):2. Doi: 10.1186/2040-

7378-6-2.

61. Hill MD., Goyal M., Menon BK., et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395(10227):878–87. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
62. Stoll G., Pham M. Beyond recanalization — a call for action in acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2020;16(11):591–2. Doi: 10.1038/s41582-020-00417-0.
63. Langhorne P., Williams BO., Gilchrist W., Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet (London, England)* 1993;342(8868):395–8. Doi: 10.1016/0140-6736(93)92813-9.
64. Fjærtøft H., Rohweder G., Indredavik B. Stroke unit care combined with early supported discharge improves 5-year outcome: A randomized controlled trial. *Stroke* 2011;42(6):1707–11. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.601153.
65. Langhorne P., Ramachandra S. Organized Inpatient (Stroke Unit) Care for Stroke. *Stroke* 2020;51(12). Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030825.
66. Busse PD med. O. Liste der zertifizierten Stroke Units in Deutschland. *Www.Dsg-Info.De*. Available at: <https://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html>.
67. Faiss JH., Busse O., Ringelstein EB. Aufgaben und Ausstattung einer Stroke-Unit. *Nervenarzt* 2008;79(4):480–2. Doi: 10.1007/s00115-007-2401-2.
68. Chatterjee S. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Cardiol Rev* 2012;28(4).
69. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317–29. Doi: 10.1056/NEJMoa0804656.
70. Bluhmki E., Chamorro Á., Dávalos A., et al. Stroke treatment with alteplase given 3·0–4·5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8(12):1095–102. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70264-9.

71. Thomalla G., Rossbach P., Rosenkranz M., et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less. *Ann Neurol* 2009;65(6):724–32. Doi: 10.1002/ana.21651.
72. Thomalla G., Simonsen CZ., Boutitie F., et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018;379(7):611–22. Doi: 10.1056/NEJMoa1804355.
73. Ma H., Campbell BCV., Parsons MW., et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med* 2019;380(19):1795–803. Doi: 10.1056/nejmoa1813046.
74. Campbell BCV., Ma H., Ringleb PA., et al. Extending thrombolysis to 4·5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2019;394(10193):139–47. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
75. de los Ríos la Rosa F., Khoury J., Kissela BM., et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population. *Stroke* 2012;43(6):1591–5. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.645986.
76. Lees KR., Bluhmki E., von Kummer R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375(9727):1695–703. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
77. Emberson J., Lees KR., Lyden P., et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384(9958):1929–35. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
78. Bhatia R., Hill MD., Shobha N., et al. Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke* 2010;41(10):2254–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
79. Riedel CH., Zimmermann P., Jensen-Kondering U., Stingele R., Deuschl G., Jansen O. The Importance of Size. *Stroke* 2011;42(6):1775–7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693.

80. Furlan A., Higashida R., Wechsler L., et al. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke 2021;(Proact I).
81. Berkhemer OA., Fransen PSS., Beumer D., et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372(1):11–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
82. Goyal M., Demchuk AM., Menon BK., et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372(11):1019–30. Doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
83. Jovin TG., Chamorro A., Cobo E., et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2296–306. Doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
84. Saver JL., Goyal M., Bonafe A., et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *N Engl J Med* 2015;372(24):2285–95. Doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
85. Campbell BCV., Mitchell PJ., Kleinig TJ., et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med* 2015;372(11):1009–18. Doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
86. Bracard S., Ducrocq X., Mas JL., et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15(11):1138–47. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
87. Muir KW., Ford GA., Messow CM., et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: The Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(1):38–44. Doi: 10.1136/jnnp-2016-314117.
88. Fahed R., Finitis S., Khoury N., et al. A randomized pragmatic care trial on endovascular acute stroke interventions (EASI): Criticisms, responses, and ethics of integrating research and clinical care 11 *Medical and Health Sciences* 1117 *Public Health and Health Services*. *Trials* 2018;19(1):1–11. Doi: 10.1186/s13063-018-2870-6.

89. Goyal M., Menon BK., van Zwam WH., et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet (London, England)* 2016;387(10029):1723–31. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
90. Jovin TG., Nogueira RG., Lansberg MG., et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2022;399(10321):249–58. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01341-6.
91. Jovin TG., Saver JL., Ribo M., et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *Int J Stroke* 2017;12(6):641–52. Doi: 10.1177/1747493017710341.
92. Albers GW., Lansberg MG., Kemp S., et al. A multicenter randomized controlled trial of endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke (DEFUSE 3) 2017;12(8):896–905. Doi: 10.1177/1747493017701147.
93. Opitz E., Schneider M. Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. *Ergebnisse Der Physiol Biol Chemie Und Exp Pharmakologie* 1950;46(1):126–260. Doi: 10.1007/BF02259874.
94. Erecińska M., Silver IA. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9(1):2–19. Doi: 10.1038/jcbfm.1989.2.
95. Harper AM. Regulation of cerebral circulation. *Sci Basis Med Annu Rev* 1969:60–81.
96. Williams LR., Leggett RW. Reference values for resting blood flow to organs of man. *Clin Phys Physiol Meas* 1989;10(3):187–217. Doi: 10.1088/0143-0815/10/3/001.
97. Hossmann KA. The hypoxic brain. Insights from ischemia research. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:155–69.
98. Astrup J., Symon L., Branston NM., Lassen NA. Cortical evoked potential and extracellular K^+ and H^+ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977;8(1):51–7. Doi: 10.1161/01.STR.8.1.51.

99. Symon L., Branston NM., Strong AJ., Hope TD. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function. *J Clin Pathol* 1977;s3-11(1):149–54. Doi: 10.1136/jcp.s3-11.1.149.
100. Branston NM., Symon L., Crockard HA., Pasztor E. Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp Neurol* 1974;45(2):195–208. Doi: 10.1016/0014-4886(74)90112-5.
101. Hossmann K-A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36(4):557–65. Doi: 10.1002/ana.410360404.
102. Hossmann K-A. Pathophysiology and Therapy of Experimental Stroke. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26(7–8):1055–81. Doi: 10.1007/s10571-006-9008-1.
103. Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev* 1985;65(1):101–48. Doi: 10.1152/physrev.1985.65.1.101.
104. Martha SR., Collier LA., Davis SM., et al. Translational Evaluation of Acid/Base and Electrolyte Alterations in Rodent Model of Focal Ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27(10):2746–54. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.045.
105. Martha SR., Collier LA., Davis SM., et al. Early acid/base and electrolyte changes in permanent middle cerebral artery occlusion: Aged male and female rats. *J Neurosci Res* 2020;98(1):179–90. Doi: 10.1002/jnr.24422.
106. Dirnagl U. Thomas Willis Lecture: Is Translational Stroke Research Broken, and if So, How Can We Fix It? *Stroke* 2016;47(8):2148–53. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013244.
107. Erecińska M., Silver IA. Ions and energy in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1994;43(1):37–71. Doi: 10.1016/0301-0082(94)90015-9.
108. Siesjö BK. Acidosis and ischemic brain damage. *Neurochem Pathol* n.d.;9:31–88. Doi: 10.1007/BF03160355.
109. Obrenovitch TP., Garofalo O., Harris RJ., et al. Brain Tissue Concentrations of ATP, Phosphocreatine, Lactate, and Tissue pH in Relation to Reduced Cerebral Blood Flow following Experimental Acute Middle Cerebral Artery Occlusion. *J*

- Cereb Blood Flow Metab 1988;8(6):866–74. Doi: 10.1038/jcbfm.1988.144.
110. Back T., Hoehn M., Mies G., et al. Penumbra tissue alkalosis in focal cerebral ischemia: relationship to energy metabolism, blood flow, and steady potential. *Ann Neurol* 2000;47(4):485–92. Doi: 10.1002/1531-8249(200004)47:4<485::AID-ANA12>3.0.CO;2-8.
 111. Schinko H., Funk G-C., Meschkat M., Lamprecht B. Arterielle Blutgasanalyse. *Wiener Klin Wochenschrift Educ* 2017;12(1–4):115–30. Doi: 10.1007/s11812-017-0085-5.
 112. Douglas R., Schmitt B., Xia Y., et al. Sodium–hydrogen exchangers and sodium–bicarbonate co-transporters: ontogeny of protein expression in the rat brain. *Neuroscience* 2001;102(1):217–28. Doi: 10.1016/S0306-4522(00)00473-5.
 113. Obara M., Szeliga M., Albrecht J. Regulation of pH in the mammalian central nervous system under normal and pathological conditions: Facts and hypotheses. *Neurochem Int* 2008;52(6):905–19. Doi: 10.1016/j.neuint.2007.10.015.
 114. Sörensen SPL. Über die Messung und Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei biologischen Prozessen. *Ergebnisse Der Physiologie* 1912;12(1):393–532. Doi: 10.1007/BF02325444.
 115. Irani D. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
 116. Henderson LJ. CONCERNING THE RELATIONSHIP BETWEEN THE STRENGTH OF ACIDS AND THEIR CAPACITY TO PRESERVE NEUTRALITY. *Am J Physiol Content* 1908;21(2):173–9. Doi: 10.1152/ajplegacy.1908.21.2.173.
 117. Chesler M. Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev* 2003;83(4):1183–221. Doi: 10.1152/physrev.00010.2003.
 118. Cassel D., Rotman M. REGULATION OF THE INTRACELLULAR pH IN THE PRESENCE AND ABSENCE OF BICARBONATE BUFFERS. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1990;1(1–4). Doi: 10.1515/JBCPP.1990.1.1-4.393.
 119. Pastorekova S., Parkkila S., Pastorek J., Supuran CT. Review Article. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2004;19(3):199–229. Doi: 10.1080/14756360410001689540.
 120. Casey JR., Grinstein S., Orlowski J. Sensors and regulators of intracellular pH.

- Nat Rev Mol Cell Biol 2010;11(1):50–61. Doi: 10.1038/nrm2820.
121. Kempinski O., Staub F., Jansen M., Schödel F., Baethmann A. Glial swelling during extracellular acidosis in vitro. *Stroke* 1988;19(3):385–92. Doi: 10.1161/01.STR.19.3.385.
 122. Brett CL., Donowitz M., Rao R. Evolutionary origins of eukaryotic sodium/proton exchangers. *Am J Physiol Physiol* 2005;288(2):C223–39. Doi: 10.1152/ajpcell.00360.2004.
 123. Orłowski J., Grinstein S. Emerging roles of alkali cation/proton exchangers in organellar homeostasis. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(4):483–92. Doi: 10.1016/j.ceb.2007.06.001.
 124. Annunziato L., Pignataro G., Di Renzo GF. Pharmacology of Brain Na⁺/Ca²⁺ Exchanger: From Molecular Biology to Therapeutic Perspectives. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):633–54. Doi: 10.1124/pr.56.4.5.
 125. Skou JC., Esmann M. The Na,K-ATPase. *J Bioenerg Biomembr* 1992;24(3):249–61. Doi: 10.1007/BF00768846.
 126. Morth JP., Pedersen BP., Buch-Pedersen MJ., et al. A structural overview of the plasma membrane Na⁺,K⁺-ATPase and H⁺-ATPase ion pumps. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12(1):60–70. Doi: 10.1038/nrm3031.
 127. Betz AL., Firth JA., Goldstein GW. Polarity of the blood-brain barrier: distribution of enzymes between the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells. *Brain Res* 1980;192(1):17–28. Doi: 10.1016/0006-8993(80)91004-5.
 128. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 2004;16(1):1–13. Doi: 10.1016/j.nbd.2003.12.016.
 129. Mori K., Miyazaki M., Iwase H., Maeda M. Temporal Profile of Changes in Brain Tissue Extracellular Space and Extracellular Ion (Na⁺, K⁺) Concentrations after Cerebral Ischemia and the Effects of Mild Cerebral Hypothermia. *J Neurotrauma* 2002;19(10):1261–70. Doi: 10.1089/08977150260338047.
 130. Simard JM., Kent TA., Chen M., Tarasov K V., Gerzanich V. Brain oedema in focal

- ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007;6(3):258–68. Doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.
131. Harris RJ., Symon L., Branston NM., Bayhan M. Changes in Extracellular Calcium Activity in Cerebral Ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1(2):203–9. Doi: 10.1038/jcbfm.1981.21.
 132. O'Donnell BR., Bickler PE. Influence of pH on calcium influx during hypoxia in rat cortical brain slices. *Stroke* 1994;25(1):171–7. Doi: 10.1161/01.str.25.1.171.
 133. Somjen GG. Ion Regulation in the Brain: Implications for Pathophysiology. *Neurosci* 2002;8(3):254–67. Doi: 10.1177/1073858402008003011.
 134. Larsen BR., Assentoft M., Cotrina ML., et al. Contributions of the Na⁺/K⁺-ATPase, NKCC1, and Kir4.1 to hippocampal K⁺ clearance and volume responses. *Glia* 2014;62(4):608–22. Doi: 10.1002/glia.22629.
 135. Morawetz RB., Crowell RH., DeGirolami U., Marcoux FW., Jones TH., Halsey JH. Regional cerebral blood flow thresholds during cerebral ischemia. *Fed Proc* 1979;38(11):2493–4.
 136. Harris RJ., Symon L. Extracellular pH, Potassium, and Calcium Activities in Progressive Ischaemia of Rat Cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4(2):178–86. Doi: 10.1038/jcbfm.1984.26.
 137. Mitic LL., Anderson JM. MOLECULAR ARCHITECTURE OF TIGHT JUNCTIONS. *Annu Rev Physiol* 1998;60(1):121–42. Doi: 10.1146/annurev.physiol.60.1.121.
 138. Hawkins BT., Davis TP. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacol Rev* 2005;57(2):173–85. Doi: 10.1124/pr.57.2.4.
 139. Davson, Hugh and MBS. No Title. *Physiology of the CSF and blood-brain barriers*. 1996.
 140. Stokum JA., Gerzanich V., Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(3):513–38. Doi: 10.1177/0271678X15617172.
 141. Lo WD., Betz AL., Schielke GP., Hoff JT. Transport of sodium from blood to brain in ischemic brain edema. *Stroke* 1987;18(1):150–7. Doi:

- 10.1161/01.STR.18.1.150.
142. Ito U., Ohno K., Nakamura R., Sukanuma F., Inaba Y. Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke* 1979;10(5):542–7. Doi: 10.1161/01.STR.10.5.542.
 143. Gotoh O., Asano T., Koide T., Takakura K. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke* 1985;16(1):101–9. Doi: 10.1161/01.STR.16.1.101.
 144. Hossmann KA., Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke* 1980;11(6):583–92. Doi: 10.1161/01.STR.11.6.583.
 145. Symon L., Branston NM., Chikovani O. Ischemic brain edema following middle cerebral artery occlusion in baboons: relationship between regional cerebral water content and blood flow at 1 to 2 hours. *Stroke* 1979;10(2):184–91. Doi: 10.1161/01.STR.10.2.184.
 146. Yang Y., Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke* 2011;42(11):3323–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.608257.
 147. Klatzo I. Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol* 1987;72(3):236–9. Doi: 10.1007/BF00691095.
 148. Rieth KG., Fujiwara K., Di Chiro G., et al. Serial measurements of CT attenuation and specific gravity in experimental cerebral edema. *Radiology* 1980;135(2):343–8. Doi: 10.1148/radiology.135.2.6768102.
 149. Unger E., Littlefield J., Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* n.d.;9(4):687–91.
 150. Dzialowski I., Weber J., Doerfler A., Forsting M., Kummer R. Brain Tissue Water Uptake after Middle Cerebral Artery Occlusion Assessed with CT. *J Neuroimaging* 2004;14(1):42–8. Doi: 10.1111/j.1552-6569.2004.tb00214.x.

151. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973;46(552):1016–22. Doi: 10.1259/0007-1285-46-552-1016.
152. Torack RM., Alcala H., Gado M., Burton R. Correlative Assay of Computerized Cranial Tomography (CCT), Water Content and Specific Gravity in Normal and Pathological Postmortem Brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976;35(4):385–92. Doi: 10.1097/00005072-197607000-00001.
153. Takagi H., Shapiro K., Marmarou A., Wisoff H. Microgravimetric analysis of human brain tissue Correlation with computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1981;54(6):797–801. Doi: 10.3171/jns.1981.54.6.0797.
154. Barber PA., Demchuk AM., Zhang J., Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000;355(9216):1670–4. Doi: 10.1016/S0140-6736(00)02237-6.
155. Butcher KS., Lee SB., Parsons MW., et al. Differential Prognosis of Isolated Cortical Swelling and Hypoattenuation on CT in Acute Stroke. *Stroke* 2007;38(3):941–7. Doi: 10.1161/01.STR.0000258099.69995.b6.
156. Puetz V., Dzialowski I., Hill MD., Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in Clinical Practice: What have We Learned? *Int J Stroke* 2009;4(5):354–64. Doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00337.x.
157. von Kummer R., Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death. *Neuroradiology* 2017;59(6):545–53. Doi: 10.1007/s00234-017-1847-6.
158. von Kummer R., Bourquain H., Bastianello S., et al. Early Prediction of Irreversible Brain Damage after Ischemic Stroke at CT. *Radiology* 2001;219(1):95–100. Doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap0695.
159. Watanabe O., West CR., Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 1977;8(1):71–6. Doi: 10.1161/01.STR.8.1.71.
160. Bosetti F., Koenig JI., Ayata C., et al. Translational Stroke Research. *Stroke*

- 2017;48(9):2632–7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017112.
161. Flores A., Sargento-Freitas J., Pagola J., et al. Arterial Blood Gas Analysis of Samples Directly Obtained Beyond Cerebral Arterial Occlusion During Endovascular Procedures Predicts Clinical Outcome. *J Neuroimaging* 2013;23(2):180–4. Doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00667.x.
 162. Martha SR., Collier LA., Davis SM., et al. Evaluation of sex differences in acid/base and electrolyte concentrations in acute large vessel stroke. *Exp Neurol* 2020;323:113078. Doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113078.
 163. Spears RC., McLouth CJ., Pennypacker KR., et al. Alterations in Local Peri-Infarct Blood Gases in Stroke Patients Undergoing Thrombectomy. *World Neurosurg* 2022;158:e317–22. Doi: 10.1016/j.wneu.2021.10.171.
 164. Essig F., Kollikowski AM., Müllges W., et al. Local Cerebral Recombinant Tissue Plasminogen Activator Concentrations During Acute Stroke. *JAMA Neurol* 2021;78(5):615. Doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0065.
 165. Fraser JF., Collier LA., Gorman AA., et al. The Blood And Clot Thrombectomy Registry And Collaboration (BACTRAC) protocol: novel method for evaluating human stroke. *J Neurointerv Surg* 2019;11(3):265–70. Doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014118.
 166. Kollikowski AM., Pham M., März AG., et al. Platelet Activation and Chemokine Release Are Related to Local Neutrophil-Dominant Inflammation During Hyperacute Human Stroke. *Transl Stroke Res* 2022;13(3):364–9. Doi: 10.1007/s12975-021-00938-w.
 167. Zimmermann L., Pham M., März AG., Kollikowski AM., Stoll G., Schuhmann MK. Defining cerebral leukocyte populations in local ischemic blood samples from patients with hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2022;42(5):901–4. Doi: 10.1177/0271678X221078617.
 168. von Elm E., Altman DG., Egger M., et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014;12(12):1495–9. Doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013.

169. Almekhlafi MA., Kunz WG., Menon BK., et al. Imaging of Patients with Suspected Large-Vessel Occlusion at Primary Stroke Centers: Available Modalities and a Suggested Approach. *Am J Neuroradiol* 2019. Doi: 10.3174/ajnr.A5971.
170. Fasen BACM., Heijboer RJJ., Hulsmans F-JH., Kwee RM. Diagnostic performance of single-phase CT angiography in detecting large vessel occlusion in ischemic stroke: A systematic review. *Eur J Radiol* 2021;134:109458. Doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109458.
171. Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol* 2017;133(2):245–61. Doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.
172. Milne MSW., Holodinsky JK., Hill MD., et al. Drip ‘n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment. *Stroke* 2017;48(3):791–4. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015321.
173. Behme D., Mpotsaris A., Zeyen P., et al. Emergency Stenting of the Extracranial Internal Carotid Artery in Combination with Anterior Circulation Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Multicenter Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(12):2340–5. Doi: 10.3174/ajnr.A4459.
174. Kollikowski AM., Amaya F., Stoll G., Müllges W., Schuhmann MK., Pham M. Impact of landmark endovascular stroke trials on logistical performance measures: a before-and-after evaluation of real-world data from a regional stroke system of care. *J Neurointerv Surg* 2019;11(6):563–8. Doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014286.
175. Barber PA. Erratum: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy (*The Lancet* (2000) 13 May (1670)). *Lancet* 2000;355(9221):2170.
176. Menon BK., Goyal M. Imaging Paradigms in Acute Ischemic Stroke: A Pragmatic Evidence-based Approach. *Radiology* 2015;277(1):7–12. Doi: 10.1148/radiol.2015151030.
177. Potter CA., Vagal AS., Goyal M., Nunez DB., Leslie-Mazwi TM., Lev MH. CT for Treatment Selection in Acute Ischemic Stroke: A Code Stroke Primer. *RadioGraphics* 2019;39(6):1717–38. Doi: 10.1148/rg.2019190142.

178. Miteff F., Levi CR., Bateman GA., Spratt N., McElduff P., Parsons MW. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke. *Brain* 2009;132(8):2231–8. Doi: 10.1093/brain/awp155.
179. Schellinger PD., Richter G., Köhrmann M., Dörfler A. Noninvasive Angiography (Magnetic Resonance and Computed Tomography) in the Diagnosis of Ischemic Cerebrovascular Disease. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(1):16–23. Doi: 10.1159/000107375.
180. Konstas AAA., Goldmakher GV V., Lee T-YY., Lev MHH. Theoretic Basis and Technical Implementations of CT Perfusion in Acute Ischemic Stroke, Part 1: Theoretic Basis. *Am J Neuroradiol* 2009;30(4):885–92. Doi: 10.3174/ajnr.A1487.
181. Wintermark M., Flanders AE., Velthuis B., et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37(4):979–85. Doi: 10.1161/01.STR.0000209238.61459.39.
182. Bousslama M., Haussen DC., Grossberg JA., et al. Computed Tomographic Perfusion Selection and Clinical Outcomes After Endovascular Therapy in Large Vessel Occlusion Stroke. *Stroke* 2017;48(5):1271–7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015636.
183. Cereda CW., Christensen S., Campbell BCV., et al. A benchmarking tool to evaluate computer tomography perfusion infarct core predictions against a DWI standard. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(10):1780–9. Doi: 10.1177/0271678X15610586.
184. Campbell BCV., Christensen S., Levi CR., et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke. *Stroke* 2012;43(10):2648–53. Doi: 10.1161/STROKEAHA.112.660548.
185. Vagal A., Wintermark M., Nael K., et al. Automated CT perfusion imaging for acute ischemic stroke. *Neurology* 2019;93(20):10.1212/WNL.0000000000008481. Doi: 10.1212/WNL.0000000000008481.
186. Schönenberger S., Möhlenbruch M., Pfaff J., et al. Sedation vs. Intubation for

- Endovascular Stroke Treatment (SIESTA) – A Randomized Monocentric Trial. *Int J Stroke* 2015;10(6):969–78. Doi: 10.1111/ijvs.12488.
187. Hendén PL., Rentzos A., Karlsson J-EE., et al. General Anesthesia Versus Conscious Sedation for Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: The AnStroke Trial (Anesthesia during Stroke). *Stroke* 2017;48(6):1601–7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016554.
 188. Simonsen CZ., Yoo AJ., Sørensen LH., et al. Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol* 2018;75(4):470. Doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4474.
 189. Seldinger SI. Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique. *Acta Radiol* 1953;39(5):368–76. Doi: 10.3109/00016925309136722.
 190. Humphries W., Hoit D., Doss VT., et al. Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg* 2015;7(2):90–4. Doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010986.
 191. Bhogal P., Andersson T., Maus V., Mpotsaris A., Yeo L. Mechanical Thrombectomy—A Brief Review of a Revolutionary new Treatment for Thromboembolic Stroke. *Clin Neuroradiol* 2018;28(3):313–26. Doi: 10.1007/s00062-018-0692-2.
 192. Luppá PB., Müller C., Schlichtiger A., Schlebusch H. Point-of-care testing (POCT): Current techniques and future perspectives. *TrAC Trends Anal Chem* 2011;30(6):887–98. Doi: 10.1016/j.trac.2011.01.019.
 193. Sarrazin F., Tessler MJ., Kardash K., McNamara E., Holcroft C. Blood gas measurements using the Bayer Rapid Point 405: are we basing our decisions on accurate data? *J Clin Monit Comput* 2007;21(4):253–6. Doi: 10.1007/s10877-007-9082-z.
 194. Mion MM., Bragato G., Zaninotto M., Alessandrini J., Bernardini S., Plebani M. Analytical performance evaluation of the new GEM® Premier™ 5000 analyzer in comparison to the GEM® Premier™ 4000 and the RapidPoint® 405 systems. *Clin Chim Acta* 2018;486:313–9. Doi: 10.1016/j.cca.2018.08.019.

195. Couck P., Ghys T., Gastel E Van., Coillie M Van., Gorus F., Gerlo E. Preliminary performance evaluation of blood gas analyzers. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8). Doi: 10.1515/CCLM.2006.185.
196. Patel KP., Hay GW., Cheteri MK., Holt DW. Hemoglobin test result variability and cost analysis of eight different analyzers during open heart surgery. *J Extra Corpor Technol* 2007;39(1):10–7.
197. Hänecke P., Haeckel R., Koschinsky T., Luppä P., Schlebusch H., Wahl HG. Qualitätssicherung der patientennahen Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing) im Krankenhaus: Muster für eine hausinterne Richtlinie / Quality assurance in bedside testing at the hospital: sample guidelines for internal use. *LaboratoriumsMedizin* 2004;28(3):256–63. Doi: 10.1515/LabMed.2004.038.
198. Junker R., Schlebusch H., Luppä PB. Point-of-Care Testing in Hospitals and Primary Care. *Dtsch Aerzteblatt Online* 2010;107(33):561–7. Doi: 10.3238/arztebl.2010.0561.
199. Luppä PB., Junker R., Schlebusch H. Definitionen und Anwendungsgebiete. POCT – Patientennahe Labordiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 3–9.
200. Boemke W., Krebs MO., Rossaint R. Blutgasanalyse. *Anaesthesist* 2004;53(5):471–94. Doi: 10.1007/s00101-004-0680-6.
201. Cowley NJ., Owen A., Bion JF. Interpreting arterial blood gas results. *BMJ* 2013;346(jan16 1):f16. Doi: 10.1136/bmj.f16.
202. Lang W., Zander R. The Accuracy of Calculated Base Excess in Blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(4). Doi: 10.1515/CCLM.2002.065.
203. Gründler P. Elektrochemische Sensoren. *Chemische Sensoren*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. p. 143–206.
204. Nernst W. Die elektromotorische Wirksamkeit der Ionen. *Zeitschrift Für Phys Chemie* 1889;4U(1):129–81. Doi: 10.1515/zpch-1889-0412.
205. Beetham R. A review of blood pH and blood-gas analysis. *Ann Clin Biochem* 1982;19 (Pt 4)(4):198–213. Doi: 10.1177/000456328201900402.

206. MacInner DA., Belcher D. A Durable Glass Electrode. *Ind Eng Chem Anal Ed* 1933;5(3):199–200. Doi: 10.1021/ac50083a022.
207. SEVERINGHAUS JW., BRADLEY AF. Electrodes for blood pO₂ and pCO₂ determination. *J Appl Physiol* 1958;13(3):515–20. Doi: 10.1152/jappl.1958.13.3.515.
208. Clark LC., Lyons C. ELECTRODE SYSTEMS FOR CONTINUOUS MONITORING IN CARDIOVASCULAR SURGERY. *Ann N Y Acad Sci* 2006;102(1):29–45. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb13623.x.
209. Clark LC., Clark EW. Differential Anodic Enzyme Polarography for the Measurement of Glucose. 1973. p. 127–33.
210. Beer. Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. *Ann Der Phys Und Chemie* 1852;162(5):78–88. Doi: 10.1002/andp.18521620505.
211. Benesch RE., Benesch R., Yung S. Equations for the spectrophotometric analysis of hemoglobin mixtures. *Anal Biochem* 1973;55(1):245–8. Doi: 10.1016/0003-2697(73)90309-6.
212. Zaidat OO., Yoo AJ., Khatri P., et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: A consensus statement. *Stroke* 2013;44(9):2650–63. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001972.
213. Liebeskind DS., Bracard S., Guillemin F., et al. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2019;11(5):433–8. Doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014127.
214. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europea. *Eur Heart J* 2021;42(5):373–498. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
215. Mach F., Baigent C., Catapano AL., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–88. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
216. Pexman JHW., Barber PA., Hill MD., et al. Use of the Alberta Stroke Program

- Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(8):1534–42.
217. Kollikowski AM., Cattus F., Haag J., et al. Progression of cerebral infarction before and after thrombectomy is modified by prehospital pathways. *J Neurointerv Surg* 2021:neurintsurg-2020-017155. Doi: 10.1136/neurintsurg-2020-017155.
218. von Kummer R., Broderick JP., Campbell BCV V., et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke* 2015;46(10):2981–6. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.
219. Quinn T., Dawson J., Walters M. Dr John Rankin; His Life, Legacy and the 50th Anniversary of the Rankin Stroke Scale. *Scott Med J* 2008;53(1):44–7. Doi: 10.1258/RSMJM.53.1.44.
220. Bamford JM., Sandercock PAG., Warlow CP., Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989;20(6):828–828. Doi: 10.1161/01.STR.20.6.828.
221. du Prel J-B., Röhrig B., Hommel G., Blettner M. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(19):343–8. Doi: 10.3238/arztebl.2010.0343.
222. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge; 2013.
223. du Prel J-B., Hommel G., Röhrig B., Blettner M. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(19):335–9. Doi: 10.3238/arztebl.2009.0335.
224. Chen M. Commentary on ‘ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy’. *J Neurointerv Surg* 2018;10(Suppl 1):i3. Doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014088.
225. Siggaard-Andersen O., Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:123–8. Doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04346.x.
226. Chalos V., de Ridder IR., Lingsma HF., et al. Does Sex Modify the Effect of

- Endovascular Treatment for Ischemic Stroke? *Stroke* 2019;50(9):2413–9. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023743.
227. Alegiani AC., Dorn F., Herzberg M., et al. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke* 2019;14(4):372–80. Doi: 10.1177/1747493018806199.
228. O'Donnell MJ., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112–23. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
229. O'Donnell MJ., Chin SL., Rangarajan S., et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761–75. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
230. Wolf PA., Abbott RD., Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(8):983–8. Doi: 10.1161/01.STR.22.8.983.
231. Kannel WB., Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92(1):17–40, ix. Doi: 10.1016/j.mcna.2007.09.002.
232. Häusler K., Gröschel K., Köhrmann M., et al. Positionspapier zur Detektion von Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall. *Aktuelle Neurol* 2018;45(02):93–106. Doi: 10.1055/s-0043-118476.
233. Go AS., Hylek EM., Phillips KA., et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *JAMA* 2001;285(18):2370. Doi: 10.1001/jama.285.18.2370.
234. Chugh SS., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837–47. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
235. Lin HJ., Wolf PA., Kelly-Hayes M., et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27(10):1760–4. Doi: 10.1161/01.str.27.10.1760.
236. Beume L-A., Hieber M., Kaller CP., et al. Large Vessel Occlusion in Acute Stroke. *Stroke* 2018;49(10):2323–9. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022253.

237. Heldner MR., Zubler C., Mattle HP., et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013;44(4):1153–7. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000604.
238. Turc G., Maier B., Naggara O., et al. Clinical Scales Do Not Reliably Identify Acute Ischemic Stroke Patients With Large-Artery Occlusion. *Stroke* 2016;47(6):1466–72. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013144.
239. Ryu C-W., Shin HS., Park S., Suh SH., Koh JS., Choi H-Y. Alberta Stroke Program Early CT Score in the Prognostication after Endovascular Treatment for Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Neurointervention* 2017;12(1):20–30. Doi: 10.5469/neuroint.2017.12.1.20.
240. Mueller-Kronast NH., Zaidat OO., Froehler MT., et al. Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2017;48(10):2760–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016456.
241. Zaidat OO., Castonguay AC., Nogueira RG., et al. TREVO stent-retriever mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to large vessel occlusion registry. *J Neurointerv Surg* 2018;10(6):516–24. Doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013328.
242. Petrides PE. *Blut*. 1998. p. 878–947.
243. Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. *Vegetative Physiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; n.d. p. 477–506.
244. Zhou J., Payen J-F., Wilson DA., Traystman RJ., van Zijl PCM. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI. *Nat Med* 2003;9(8):1085–90. Doi: 10.1038/nm907.
245. Sun PZ., Benner T., Copen WA., Sorensen AG. Early experience of translating pH-weighted MRI to image human subjects at 3 Tesla. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S147-51. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595777.
246. Siegenthaler W., Blum HE. 6 Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Siegenthaler W, and Blum HE, editors. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 165–7.
247. Lang F. Säure-Basen-Haushalt. 2019. p. 457–68.

248. Braeuninger S., Kleinschnitz C. Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems. *Exp Transl Stroke Med* 2009;1(1):8. Doi: 10.1186/2040-7378-1-8.
249. Hoffman WE., Charbel FT., Edelman G. Brain tissue oxygen, carbon dioxide, and pH in neurosurgical patients at risk for ischemia. *Anesth Analg* 1996;82(3):582–6. Doi: 10.1097/00000539-199603000-00027.
250. Hoffman W., Charbel F., Gonzalez Portillo G., Edelman G., Ausman J. Regional tissue pO₂ pCO₂, pH and temperature measurement. *Neurol Res* 1998;20(sup1):S81–4. Doi: 10.1080/01616412.1998.11740616.
251. Siesjö BK., Katsura K., Mellergård P., Ekholm A., Lundgren J., Smith ML. Acidosis-related brain damage. *Prog Brain Res* 1993;96:23–48.
252. Csiba L., Paschen W., Hossmann K-A. A topographic quantitative method for measuring brain tissue pH under physiological and pathophysiological conditions. *Brain Res* 1983;289(1–2):334–7. Doi: 10.1016/0006-8993(83)90037-9.
253. Smith M-L., von Hanwehr R., Siesjö BK. Changes in Extra- and Intracellular pH in the Brain during and following Ischemia in Hyperglycemic and in Moderately Hypoglycemic Rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6(5):574–83. Doi: 10.1038/jcbfm.1986.104.
254. Fujiwara N., Abe T., Endoh H., Warashina A., Shimoji K. Changes in intracellular pH of mouse hippocampal slices responding to hypoxia and/or glucose depletion. *Brain Res* 1992;572(1–2):335–9. Doi: 10.1016/0006-8993(92)90496-V.
255. Melzian D., Scheufler E., Grieshaber M., Tegtmeier F. Tissue swelling and intracellular pH in the CA1 region of anoxic rat hippocampus. *J Neurosci Methods* 1996;65(2):183–7. Doi: 10.1016/0165-0270(95)00165-4.
256. Walters FJM., Wilson GJ., Steward DJ., Domenech RJ., MacGregor DC. Intramyocardial pH as an index of myocardial metabolism during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78(3):319–30. Doi: 10.1016/S0022-5223(19)38098-5.
257. Khuri SF., Josa M., Marston W., et al. First report of intramyocardial pH in man. II. Assessment of adequacy of myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*

- 1983;86(5):667–78.
258. Graffigna AC., Nollo G., Pederzoli C., Ferrari P., Widesott L., Antolini R. Continuous monitoring of myocardial acid–base status during intermittent warm blood cardioplegia☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2002;21(6):995–1001. Doi: 10.1016/S1010-7940(02)00087-8.
 259. Raman G., Moorthy D., Hadar N., et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158(9):676–85. Doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00007.
 260. Pessin MS., Hinton RC., Davis KR., et al. Mechanisms of acute carotid stroke. *Ann Neurol* 1979;6(3):245–52. Doi: 10.1002/ana.410060311.
 261. Barnett HJM. Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Internal Carotid Artery Stenosis. *JAMA* 2000;283(11):1429. Doi: 10.1001/jama.283.11.1429.
 262. Jander S., Sitzer M., Schumann R., et al. Inflammation in High-Grade Carotid Stenosis. *Stroke* 1998;29(8):1625–30. Doi: 10.1161/01.STR.29.8.1625.
 263. Doss M. Interaktion von Entzündungen und der Pathogenese von Stoffwechselkrankheiten. 1984. p. 226–7.
 264. Berend K., de Vries APJ., Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med* 2015;372(2):195. Doi: 10.1056/NEJMc1413880.
 265. Leusen IR., Weyne JJ., Demeester GM. Regulation of Acid-Base Equilibrium of Cerebrospinal Fluid. *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid 2*. Boston, MA: Springer US; 1983. p. 25–42.
 266. Casu S., Schweigkofler U. Endtidale CO₂-Messung in der Notfallmedizin. *Notfall + Rettungsmedizin* 2017;20(8):668–72. Doi: 10.1007/s10049-017-0291-9.
 267. Rathgeber J. 2.2 Einstellparameter am Respirator. In: Rathgeber J, editor. *Grundlagen der maschinellen Beatmung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
 268. Talke PO., Sharma D., Heyer EJ., Bergese SD., Blackham KA., Stevens RD. Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care Expert consensus

- statement: anesthetic management of endovascular treatment for acute ischemic stroke*: endorsed by the Society of NeuroInterventional Surgery and the Neurocritical Care Society. *J Neurosurg Anesthesiol* 2014;26(2):95–108. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000042.
269. Shima T., Hossmann KA., Date H. Pial arterial pressure in cats following middle cerebral artery occlusion. 1. Relationship to blood flow, regulation of blood flow and electrophysiological function. *Stroke* 1983;14(5):713–9. Doi: 10.1161/01.STR.14.5.713.
 270. Dettmers C., Young A., Rommel T., Hartmann A., Weingart O., Baron J-C. CO₂ reactivity in the ischaemic core, penumbra, and normal tissue 6 hours after acute MCA-occlusion in primates. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125(1–4):150–5. Doi: 10.1007/BF01401843.
 271. WALTZ AG. Effect of Pa CO CO₂ on Blood Flow and Microvasculature of Ischemic and Nonischemic Cerebral Cortex. *Stroke* 1970;1(1):27–37. Doi: 10.1161/01.STR.1.1.27.
 272. YAMAGUCHI T., REGLI F., WALTZ AG. Effect of Pa CO CO₂ on Hyperemia and Ischemia in Experimental Cerebral Infarction. *Stroke* 1971;2(2):139–47. Doi: 10.1161/01.STR.2.2.139.
 273. Zhou Q., Cao B., Niu L., et al. Effects of permissive hypercapnia on transient global cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Anesthesiology* 2010;112(2):288–97. Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ca8257.
 274. Paulson OB. Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology* 1970;20(1):63–63. Doi: 10.1212/WNL.20.1.63.
 275. Høedt-Rasmussen K. Regional Cerebral Blood Flow in Acute Apoplexy. *Arch Neurol* 1967;17(3):271. Doi: 10.1001/archneur.1967.00470270049007.
 276. Yamamoto M. Aging and Cerebral Vasodilator Responses to Hypercarbia. *Arch Neurol* 1980;37(8):489. Doi: 10.1001/archneur.1980.00500570037005.
 277. Alexandrov A V., Sharma VK., Lao AY., Tsvigoulis G., Malkoff MD., Alexandrov AW. Reversed Robin Hood Syndrome in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke* 2007;38(11):3045–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.482810.

278. Mundiyanapurath S., Stehr A., Wolf M., et al. Pulmonary and circulatory parameter guided anesthesia in patients with ischemic stroke undergoing endovascular recanalization. *J Neurointerv Surg* 2016;8(4):335–41. Doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011523.
279. Soloway M., Moriarty G., Fraser JG., White RJ. Effect of delayed hyperventilation on experimental cerebral infarction. *Neurology* 1971;21(5):479–479. Doi: 10.1212/WNL.21.5.479.
280. Michenfelder JD., Milde JH. Failure of prolonged hypocapnia, hypothermia, or hypertension to favorably alter acute stroke in primates. *Stroke* 1977;8(1):87–91. Doi: 10.1161/01.STR.8.1.87.
281. Ruta TS., Drummond JC., Cole DJ. The effect of acute hypocapnia on local cerebral blood flow during middle cerebral artery occlusion in isoflurane anesthetized rats. *Anesthesiology* 1993;78(1):134–40. Doi: 10.1097/00000542-199301000-00019.
282. MEYER JS., SHINOHARA Y., KANDA T., FUKUUCHI Y., KOK NK., ERICSSON AD. Abnormal Hemispheric Blood Flow and Metabolism Despite Normal Angiograms in Patients with Stroke. *Stroke* 1970;1(4):219–23. Doi: 10.1161/01.STR.1.4.219.
283. PAULSON OB. Cerebral Apoplexy (Stroke): Pathogenesis, Pathophysiology and Therapy as Illustrated by Regional Blood Flow Measurements in the Brain. *Stroke* 1971;2(4):327–60. Doi: 10.1161/01.STR.2.4.327.
284. Takahashi CE., Brambrink AM., Aziz MF., et al. Association of Intraoperative Blood Pressure and End Tidal Carbon Dioxide with Outcome After Acute Stroke Intervention. *Neurocrit Care* 2014;20(2):202–8. Doi: 10.1007/s12028-013-9921-3.
285. Chr. Bohr KH und AK. Ueber einen in biologischer Ueziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensaurespannung des Blutes. *Skand Arch Physiol* 1904;16:402–12.
286. Boemke W., Francis RC., Reinhardt HW. Blutgasanalyse und Säure-Basen-Haushalt. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 129–44.
287. Atkinson DE., Bourke E. Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. *Am*

- J Physiol 1987;252(6 Pt 2):F947-56. Doi: 10.1152/ajprenal.1987.252.6.F947.
288. Müller-Plathe O. Standardbicarbonat. 2019. p. 2208–2208.
289. JORGENSEN K., ASTRUP P. Standard bicarbonate, its clinical significance, and a new method for its determination. Scand J Clin Lab Invest 1957;9(2):122–32. Doi: 10.3109/00365515709101210.
290. Kraut JA., Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. Nat Rev Nephrol 2012;8(10):589–601. Doi: 10.1038/nrneph.2012.186.
291. Tirrell R. The ABC of Acid-Base Chemistry: The Elements of Physiological Blood-Gas Chemistry for Medical Students and Physicians. Med J Aust 1975;2(15):613–613. Doi: 10.5694/j.1326-5377.1975.tb106134.x.
292. Hochrainer M., Funk G-C. Interpretation von Säure-Basen-Störungen. Medizinische Klin - Intensivmed Und Notfallmedizin 2019;114(8):765–76. Doi: 10.1007/s00063-019-00621-x.
293. Bickenbach J., Marx G. Point-of-Care-Monitoring – Blutgasanalyse. AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie 2010;45(11/12):722–30. Doi: 10.1055/s-0030-1268876.
294. Zander R. [Correct determination of blood base excess (BE, mmol/l)]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995;30 Suppl 1:S36-8. Doi: 10.1055/s-2007-996557.
295. Siggaard-Andersen O., Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1995;107:123–8. Doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04346.x.
296. Druml W. [Why are infusion solutions so (poorly) compounded? A historical perspective]. Wien Klin Wochenschr 2005;117(3):67–70. Doi: 10.1007/s00508-005-0319-x.
297. Kümpers P. Volumensubstitution mit NaCl 0,9 %. Internist (Berl) 2015;56(7):773–8. Doi: 10.1007/s00108-015-3676-1.
298. Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U. Rapid Saline Infusion

- Produces Hyperchloremic Acidosis in Patients Undergoing Gynecologic Surgery. *Anesthesiology* 1999;90(5):1265–70. Doi: 10.1097/00000542-199905000-00007.
299. Moen V., Brudin L., Rundgren M., Irestedt L. Osmolality and respiratory regulation in humans: respiratory compensation for hyperchloremic metabolic acidosis is absent after infusion of hypertonic saline in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2014;119(4):956–64. Doi: 10.1213/ANE.0000000000000404.
300. Kellum JA. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2002;30(1):259–61. Doi: 10.1097/00003246-200201000-00046.
301. Oh MS., Carroll HJ. The anion gap. *N Engl J Med* 1977;297(15):814–7. Doi: 10.1056/NEJM197710132971507.
302. Müller-Plathe O. Anionenlücke im Plasma. 2019. p. 134–134.
303. Rathgeber J. Grundlagen der maschinellen Beatmung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
304. Haverkamp W., Herth F., Messmann H. 15 Lunge. *Internistische Intensivmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
305. Liebeskind DS. Collateral Circulation. *Stroke* 2003;34(9):2279–84. Doi: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06.
306. Zander R. Die klassische Blutgasanalyse (Säure-Basen-Status): Interpretation und Fehler. März 1995, Hamburg. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 27–35.
307. Rincon F., Kang J., Maltenfort M., et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2014;42(2):387–96. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a27732.
308. Farag E., Liang C., Mascha EJ., et al. Oxygen Saturation and Postoperative Mortality in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated by Endovascular Thrombectomy. *Anesth Analg* 2022;134(2):369–79. Doi: 10.1213/ANE.00000000000005763.
309. López HV., Vivas MF., Ruiz RN., et al. Association between post-procedural hyperoxia and poor functional outcome after mechanical thrombectomy for

- ischemic stroke: an observational study. *Ann Intensive Care* 2019;9(1):59. Doi: 10.1186/s13613-019-0533-8.
310. Schwarte LA., Schober P., Loer SA. Benefits and harms of increased inspiratory oxygen concentrations. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(6):783–91. Doi: 10.1097/ACO.0000000000000791.
 311. Floyd TF., Clark JM., Gelfand R., et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol* 2003;95(6):2453–61. Doi: 10.1152/jappphysiol.00303.2003.
 312. Johnston AJ., Steiner LA., Gupta AK., Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth* 2003;90(6):774–86. Doi: 10.1093/bja/aeg104.
 313. Ruusuvuori E., Kaila K. Carbonic anhydrases and brain pH in the control of neuronal excitability. *Subcell Biochem* 2014;75(2):271–90. Doi: 10.1007/978-94-007-7359-2_14.
 314. Young W., Rappaport ZH., Chalif DJ., Flamm ES. Regional brain sodium, potassium, and water changes in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemia. *Stroke* 1987;18(4):751–9. Doi: 10.1161/01.STR.18.4.751.
 315. Simard M., Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience* 2004;129(4):877–96. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.09.053.
 316. Kimelberg HK. Water homeostasis in the brain: Basic concepts. *Neuroscience* 2004;129(4):851–60. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.033.
 317. Benarroch EE. Aquaporin-4, homeostasis, and neurologic disease. *Neurology* 2007;69(24):2266–8. Doi: 10.1212/01.wnl.0000286385.59836.e2.
 318. Bardutzky J., Schwab S. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2007;38(11):3084–94. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490193.
 319. Silbernagl S., Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020.
 320. Glynn IM., Karlsh SJ. The sodium pump. *Annu Rev Physiol* 1975;37:13–55. Doi:

10.1146/annurev.ph.37.030175.000305.

321. Robinson JD., Flashner MS. The (Na⁺ + K⁺)-activated ATPase. Enzymatic and transport properties. *Biochim Biophys Acta* 1979;549(2):145–76. Doi: 10.1016/0304-4173(79)90013-2.
322. Yang GY., Chen SF., Kinouchi H., Chan PH., Weinstein PR. Edema, cation content, and ATPase activity after middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1992;23(9):1331–6. Doi: 10.1161/01.STR.23.9.1331.
323. Hansen AJ., Lund-Andersen H., Crone C. K⁺-permeability of the blood-brain barrier, investigated by aid of a K⁺-sensitive microelectrode. *Acta Physiol Scand* 1977;101(4):438–45. Doi: 10.1111/j.1748-1716.1977.tb06027.x.
324. Mutsuga N., Schuette WH., Lewis D V. The contribution of local blood flow to the rapid clearance of potassium from the cortical extracellular space. *Brain Res* 1976;116(3):431–6. Doi: 10.1016/0006-8993(76)90491-1.
325. Gardner-Medwin AR. A study of the mechanisms by which potassium moves through brain tissue in the rat. *J Physiol* 1983;335:353–74. Doi: 10.1113/jphysiol.1983.sp014539.
326. Leis JA., Bekar LK., Walz W. Potassium homeostasis in the ischemic brain. *Glia* 2005;50(4):407–16. Doi: 10.1002/glia.20145.
327. Schielke GP., Moises HC., Betz AL. Blood to Brain Sodium Transport and Interstitial Fluid Potassium Concentration during Early Focal Ischemia in the Rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11(3):466–71. Doi: 10.1038/jcbfm.1991.89.
328. Schuier FJ., Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980;11(6):593–601. Doi: 10.1161/01.STR.11.6.593.
329. Betz AL., Keep RF., Beer ME., Ren X-D. Blood—Brain Barrier Permeability and Brain Concentration of Sodium, Potassium, and Chloride during Focal Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14(1):29–37. Doi: 10.1038/jcbfm.1994.5.
330. Menzies SA., Betz AL., Hoff JT. Contributions of ions and albumin to the formation and resolution of ischemic brain edema. *J Neurosurg* 1993;78(2):257–66. Doi: 10.3171/jns.1993.78.2.0257.

331. Dzialowski I., Klotz E., Goericke S., Doerfler A., Forsting M., von Kummer R. Ischemic Brain Tissue Water Content: CT Monitoring during Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion in Rats 1. *Radiology* 2007;243(3):720–6. Doi: 10.1148/radiol.2432060137.
332. Kucinski T., Väterlein O., Glauche V., et al. Correlation of Apparent Diffusion Coefficient and Computed Tomography Density in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33(7):1786–91. Doi: 10.1161/01.STR.0000019125.80118.99.
333. Minnerup J., Broocks G., Kalkoffen J., et al. Computed tomography-based quantification of lesion water uptake identifies patients within 4.5 hours of stroke onset: A multicenter observational study. *Ann Neurol* 2016;80(6):924–34. Doi: 10.1002/ana.24818.
334. Wang Y., Hu W., Perez-Trepichio AD., et al. Brain Tissue Sodium Is a Ticking Clock Telling Time After Arterial Occlusion in Rat Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2000;31(6):1386–92. Doi: 10.1161/01.STR.31.6.1386.
335. Kimelberg HK. Current concepts of brain edema. *J Neurosurg* 1995;83(6):1051–9. Doi: 10.3171/jns.1995.83.6.1051.
336. Hacke W., Schwab S., Horn M., Spranger M., De Georgia M., von Kummer R. ‘Malignant’ middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996;53(4):309–15. Doi: 10.1001/archneur.1996.00550040037012.
337. Thomalla GJ., Kucinski T., Schoder V., et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Early Perfusion- and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003;34(8):1892–9. Doi: 10.1161/01.STR.0000081985.44625.B6.
338. Clément T., Rodriguez-Grande B., Badaut J. Aquaporins in brain edema. *J Neurosci Res* 2020;98(1):9–18. Doi: 10.1002/jnr.24354.
339. Chen S., Shao L., Ma L. Cerebral Edema Formation After Stroke: Emphasis on Blood–Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. *Front Cell Neurosci* 2021;15. Doi: 10.3389/fncel.2021.716825.
340. Galego O., Jesus-Ribeiro J., Baptista M., et al. Collateral pial circulation relates to

- the degree of brain edema on CT 24 hours after ischemic stroke. *Neuroradiol J* 2018;31(5):456–63. Doi: 10.1177/1971400918769912.
341. Brooks G., Kemmling A., Meyer L., et al. Computed Tomography Angiography Collateral Profile Is Directly Linked to Early Edema Progression Rate in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2019;50(12):3424–30. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027062.
 342. Huttner HB., Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol* 2009;8(10):949–58. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
 343. Baird TA., Parsons MW., Barber PA., et al. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci* 2002;9(6):618–26. Doi: 10.1054/jocn.2002.1081.
 344. Wong AA., Schluter PJ., Henderson RD., O’Sullivan JD., Read SJ. Natural history of blood glucose within the first 48 hours after ischemic stroke. *Neurology* 2008;70(13):1036–41. Doi: 10.1212/01.wnl.0000306635.08410.68.
 345. Gray CS., Hildreth AJ., Alberti GKMM., O’Connell JE., GIST Collaboration. Poststroke hyperglycemia: natural history and immediate management. *Stroke* 2004;35(1):122–6. Doi: 10.1161/01.STR.0000106916.81680.C0.
 346. Baird TA., Parsons MW., Phan T., et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34(9):2208–14. Doi: 10.1161/01.STR.0000085087.41330.FF.
 347. Capes SE., Hunt D., Malmberg K., Pathak P., Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32(10):2426–32. Doi: 10.1161/hs1001.096194.
 348. Fuentes B., Castillo J., San José B., et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke* 2009;40(2):562–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.519926.
 349. Kruyt ND., Biessels GJ., Devries JH., Roos YB. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol* 2010;6(3):145–55. Doi: 10.1038/nrneurol.2009.231.

350. Gentile NT., Vaidyula VR., Kanamalla U., DeAngelis M., Gaughan J., Rao AK. Factor VIIa and tissue factor procoagulant activity in diabetes mellitus after acute ischemic stroke: impact of hyperglycemia. *Thromb Haemost* 2007;98(5):1007–13. Doi: 10.1160/th06-12-0719.
351. Meigs JB., Mittleman MA., Nathan DM., et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283(2):221–8. Doi: 10.1001/jama.283.2.221.
352. Nouh A., Remke J., Ruland S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Front Neurol* 2014;5. Doi: 10.3389/fneur.2014.00030.
353. Caplan LR., Wityk RJ., Glass TA., et al. New England medical center posterior circulation registry. *Ann Neurol* 2004;56(3):389–98. Doi: 10.1002/ana.20204.
354. Sparaco M., Ciolli L., Zini A. Posterior circulation ischaemic stroke—a review part I: anatomy, aetiology and clinical presentations. *Neurol Sci* 2019;40(10):1995–2006. Doi: 10.1007/s10072-019-03977-2.
355. Heuschmann P., Busse O., Wagner M., et al. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurol* 2010;37(07):333–40. Doi: 10.1055/s-0030-1248611.
356. Gabriel KMA., Jírů-Hillmann S., Kraft P., et al. Two years' experience of implementing a comprehensive telemedical stroke network comprising in mainly rural region: the Transregional Network for Stroke Intervention with Telemedicine (TRANSIT-Stroke). *BMC Neurol* 2020;20(1):104. Doi: 10.1186/s12883-020-01676-6.
357. Busse O., Röther J., Faiss J., et al. Interdisziplinäres neurovaskuläres Netzwerk. *Nervenarzt* 2013;84(10):1228–32. Doi: 10.1007/s00115-013-3848-y.
358. Saver JL. Time Is Brain—Quantified. *Stroke* 2006;37(1):263–6. Doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
359. Howard G., Kleindorfer DO., Cushman M., et al. Contributors to the Excess Stroke Mortality in Rural Areas in the United States. *Stroke* 2017;48(7):1773–8. Doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017089.

360. Shapiro BA., Mahutte CK., Cane RD., Gilmour IJ. Clinical performance of a blood gas monitor: a prospective, multicenter trial. *Crit Care Med* 1993;21(4):487–94. Doi: 10.1097/00003246-199304000-00005.
361. Haller M., Kilger E., Briegel J., et al. Kontinuierliche intravasale Blutgasanalyse. *Anaesthesist* 1994;43(10):642–7. Doi: 10.1007/s001010050104.
362. Pappert D., Rossaint R., Lewandowski K., Kuhlen R., Gerlach H., Falke KJ. Preliminary evaluation of a new continuous intra-arterial blood gas monitoring device. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995;107:67–70. Doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04335.x.
363. Slyter H. Ethical Challenges in Stroke Research. *Stroke* 1998;29(8):1725–9. Doi: 10.1161/01.STR.29.8.1725.
364. Alves WA., Macciocchi SN. Ethical Considerations in Clinical Neuroscience. *Stroke* 1996;27(10):1903–9. Doi: 10.1161/01.STR.27.10.1903.

I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (<i>lat.</i>), Arterie
Abb.	Abbildung
ACI	A. carotis interna
AFC	A. femoralis communis
AL	Anionenlücke
ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
BE (B)	base excess (<i>engl.</i>), aktuelle Basenabweichung
CBF	cerebral blood flow (<i>engl.</i>), zerebraler Blutfluss
CEST	Chemical exchange saturation transfer (<i>engl.</i>)
CT	Computertomografie
CT-A	CT-Angiografie
CT-P	CT-Perfusion
Cl ⁻	Chlorid
COHb	Carboxyhämoglobin
DALY	disability-adjusted life years (<i>engl.</i>), verlorene gesunde Lebensjahre
DAMP	damage-associated molecular pattern (<i>engl.</i>)
DAWN	Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention

DEFUSE	The Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DWI	diffusion weighted imaging (<i>engl.</i>), diffusionsgewichtet
Glu	Glukose
GSR-ET	German Stroke Registry- Endovascular Treatment
EASI	The Endovascular Acute Stroke Intervention
ECASS-III	European Cooperative Acute Stroke Study III
EEG	Elektroenzephalografie
engl.	englisch
EP	evozierte Potentiale
ESCAPE	Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke
eTICI	expanded treatment in cerebral infarction
EXTEND- IA	Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial
EVT	endovaskuläre Thrombektomie
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery (<i>engl.</i>)
H ⁺	Wasserstoffion, Proton
H ₃ O ⁺	Hydroniumion
HBC	Heidelberg Bleeding Classification
HCO ₃ ^{-std}	Standardbikarbonat
Hct	Hämatokrit
HERMES	Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials

HHb	Desoxyhämoglobin
HMV	Herzminutenvolumen
HU	Hounsfield unit (<i>engl.</i>), Hounsfield Einheit
i.a.	intraarteriell
iCa ²⁺	ionisiertes Kalzium
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IL	Interleukin
ITN	Intubationsnarkose
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium
KI	Konfidenzintervall
LVO	large-vessel occlusion (<i>engl.</i>), Großgefäßverschluss
MCA	middle cerebral artery (<i>engl.</i>), A. cerebri media
MethHb	Methämoglobin
MR- CLEAN	Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands
mRS	modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomografie
MTE	mechanische Thrombektomie
mTICI	modified treatment in cerebral infarction
MTR-A	medizinisch-Technische/r Radiologieassistent/in
Na ⁺	Natrium

Na ⁺ / K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
Na ⁺ :K ⁺ -Quotient	Natrium:Kalium-Quotient
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurologic Disorders
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
nNOS	neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase
NF-κB	Nuclear factor kappa B
O ₂	Sauerstoff
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin
p _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pH	pondus hydrogenii (<i>lat.</i>)
PISTE	The Pragmatic Ischaemic Thrombectomy Evaluation
POCT	Point-of-Care-Testing (<i>engl.</i>), patientennahe Sofortdiagnostik
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RCT	randomized controlled trial (<i>engl.</i>), randomisiert kontrollierte Studie
REVASCAT	Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large-Vessel Occlusion Presenting Within 8 Hours of Symptom Onset
ROI	region of interest (<i>engl.</i>)
ROS	reactive oxygen species (<i>engl.</i>), reaktive Sauerstoffspezies

rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator (<i>engl.</i>), rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator
s _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SU	Stroke-Unit (<i>engl.</i>), Schlaganfallspezialstation
SWIFT PRIME	Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke
tCO ₂	total CO ₂ (<i>engl.</i>), Gesamt-CO ₂ -Gehalt des Blutes
tHb	total Hb (<i>engl.</i>), Gesamthämoglobin
THRACE	Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intraarterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
WAKE-UP	Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorbereitung des sterilen Instrumententisches im Angiografieraum. Eigene Abbildung.....	24
Abbildung 2: Blutgas-Monovette® der Firma Sarstedt AG, Nürnberg, Deutschland. Nennvolumen 1ml. Eigene Abbildung.	28
Abbildung 3: Blutgas-Monovette® und Hub des Mikrokatheters nach der Blutaspiration. Eigene Abbildung.....	30
Abbildung 4: Arbeitsplatz und Messaufbau für die Blutgasanalyse mit dem RAPIDPoint der Serie 405 am Angiografearbeitsplatz. Eigene Abbildung.....	32
Abbildung 5: Flussdiagramm zu den Ein- und Ausschlusskriterien anhand des prospektiven Studienprotokolls. ACI, A. carotis interna; PTA, perkutane transluminale Angioplastie. Eigene Abbildung.	42
Abbildung 6: Die Streudiagramme zeigen den pH-Wert (A) und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck p_aO_2 (B) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. 51	
Abbildung 7: Die Streudiagramme zeigen den $Na^+:K^+$ Quotient (A) und die Kaliumkonzentration K^+ (B) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. 52	
Abbildung 8: Die Streudiagramme zeigen den arteriellen Kohlendioxidpartialdruck p_aCO_2 (A), die Standardbikarbonatkonzentration HCO_3^- (B), die Basenabweichung BE (B) (C) und das Gesamt- CO_2 -Gehalt des Blutes $ctCO_2$ (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses.....	53
Abbildung 9: Die Streudiagramme zeigen den Hämatokrit Hct (A), das Gesamthämoglobin tHb (B), die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sO_2 (C) und das Oxyhämoglobin O_2Hb (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses. 55	
Abbildung 10: Die Streudiagramme zeigen den Carboxyhämoglobin COHb (A), das Methämoglobin MetHb (B) und das Deoxyhämoglobin HHb (C) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses.	56
Abbildung 11: Die Streudiagramme zeigen die Konzentration von Na^+ (A), die Konzentration von iCa^{2+} (B), die Konzentration des Cl^- (C) und die Konzentration des Glu (D) für die jeweilige lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation der 51 Patienten während des Großgefäßverschlusses.....	57

Abbildung 12: Explorative Assoziationsanalyse zwischen pH-Wert im ischämischen makrovaskulären Kompartiment und dem Intervall vom Symptombeginn bis zum Zeitpunkt der ischämischen Probenentnahme.	59
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von K^+ (A), $Na^+ : K^+$ -Quotient (B) und Cl^- (C) und dem auf der y-Achse erfassten Infarktausmaß anhand des ASPECTS_baseline zur Aufnahme der 51 Patienten.	61
Abbildung 14: Assoziation zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von Na^+ und dem auf der y-Achse erfassten frühen Infarktausmaß bis 48 Stunden nach der Rekanalisation anhand des ASPECTS_FU der 51 Patienten.	62
Abbildung 15: Einfache Korrelation zwischen der auf der x-Achse aufgetragenen lokal ischämischen Konzentration von Na^+ und dem auf der y-Achse erfassten zunehmenden Infarktdemarkierung anhand des Δ ASPECTS.....	64

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der mittleren Ionenkonzentrationen im vaskulären (Blutplasma) und interstitiellen Extrazellularraum in mmol/L.	10
Tabelle 2: Klinische und bildgebende Ein- und Ausschlusskriterien.	18
Tabelle 3: Benötigte und verwendete Verbrauchsmaterialien zur arteriellen Blutgasprobenentnahme.	26
Tabelle 4: Zusammenfassung aller gemessenen Parameter durch das Blutgasanalysesystem Rapidpoint der Serie 405.	33
Tabelle 5: Heidelberg Bleeding Classification (HBC).	38
Tabelle 6: Modified Rankin Scale (mRS).	39
Tabelle 7: Häufigkeit soziodemographischer Daten.	45
Tabelle 8: Parameter der arteriellen Blutgasanalyse während des akuten ischämischen Schlaganfalls jeweils für die lokal ischämische und systemische Probenentnahmelokalisation sowie der Normalbereich.	49
Tabelle 9: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA-Parametern und der Ischämiedauer.	58
Tabelle 10: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA-Parametern und dem Infarktausmaß prä- und postinterventionell (ASPECTS_baseline und ASPECTS_follow-up).	60
Tabelle 11: Explorative Analyse zwischen den lokal ischämischen BGA-Parametern und der Zunahme des Infarktausmaß (Δ ASPECTS).	63
Tabelle 12: Explorative Korrelationsanalyse zwischen den lokal ischämischen BGA-Parametern und des klinischen Schweregrades anhand des baseline und follow-up NIHSS.	65

IV. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Mirko Pham, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg, danke ich für seine kontinuierliche Förderung und die stete Unterstützung meiner Forschungsvorhaben sowie die Möglichkeit diese Dissertationsarbeit neben meiner klinischen Tätigkeit zu verwirklichen.

Dank gilt allen meinen KollegInnen, technischen AssistentInnen und MitarbeiterInnen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg, die zur Entstehung der vorgelegten Arbeit auf unterschiedlichste Weise beigetragen haben. Allen Beteiligten möchte ich für die sehr gute Zusammenarbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Alexander Marco Kollikowski für die Idee zum Thema, die uneingeschränkte Unterstützung und kritische Diskussion bei der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit. Außerdem danke ich Ihm für die organisatorische Betreuung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Die größte und tiefste Dankbarkeit jedoch empfinde ich gegenüber meinen Eltern und meinem Bruder Arne, für Ihre Geduld und Ihre stete, mit großer Sorgfalt und Liebe bedachte Unterstützung in all meinen privaten und beruflichen Entscheidungen.