

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Stroke-Room-Konzept zur Verkürzung der Door-to-Needle-
Zeit beim akuten Schlaganfall**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
(Dr. med.) der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2016

Vorgelegt von

Dominique Garner, geboren am 27.06.1987

in München

Für meine Eltern, die mich bis hierher begleitet haben

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Definition	5
2.2	Epidemiologie.....	5
2.3	Ätiologie	6
2.4	Pathophysiologie	8
2.5	Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls.....	8
2.5.1	Notfallmaßnahmen.....	8
2.5.2	Intravenöse Thrombolyse.....	9
2.5.3	Experimentelle endovaskuläre Verfahren	12
2.6	Konzepte für ein optimales Zeitmanagement	13
2.6.1	Bevölkerungsorientierte Aufklärungskampagnen.....	13
2.6.2	Vorankündigung	13
2.6.3	Übergabe auf dem CT-Tisch	14
2.6.4	Point-of-Care-Labordiagnostik.....	14
2.6.5	Das Helsinki-Konzept.....	15
2.6.6	Konzept der mobilen Stroke-Unit (MSU).....	15
2.7	Das Stroke-Room-Konzept.....	15
3	Fragestellung	19
4	Material und Methoden.....	20
4.1	Krankenhaus und Einzugsgebiet.....	20
4.2	Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
4.3	Datenerhebung – Variablen.....	22
4.3.1	Prähospitalzeit.....	22
4.3.2	Voranmeldung.....	22
4.3.3	Point-of-Care-Labordiagnostik.....	22

4.3.4	Intrahospitale Prozesse.....	23
4.3.5	Therapie.....	23
4.3.6	Diagnose.....	24
4.3.7	Outcome und Krankenhausmortalität	24
4.4	Statistische Auswertung	25
5	Ergebnisse	26
5.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	26
5.1.1	Einteilung der zu untersuchenden Gruppen	26
5.1.2	Demographische Daten.....	26
5.1.3	Einzugsgebiet	26
5.1.4	Diagnose.....	27
5.1.5	Schweregrad der Erkrankung mittels NIHSS und mRS bei Aufnahme	28
5.1.6	Therapeutische Interventionen	30
5.2	Prähospitalzeit.....	31
5.2.1	Symptom-onset-to-Alarm	31
5.2.2	Alarm-to-Door	32
5.2.3	Symptom-onset-to-Door	32
5.3	Intrahospitale Prozesse.....	33
5.3.1	Eintreffen in der Zielklinik bis Zeitpunkt der ersten Bildgebung (Door-to-CT) ...	33
5.3.2	Eintreffen in der Zielklinik bis Fertigstellung der Point-of-Care-Diagnostik	34
5.3.3	Eintreffen in der Zielklinik bis zur Therapieentscheidung	34
5.3.4	Door-to-Needle-Zeit	35
5.3.4.1	Door-to-Needle-Zeit bei reiner i.v.-Lyse.....	35
5.3.4.2	Door-to-Intervention-Zeit bei experimentellen endovaskulären Verfahren	37
5.4	Zusammenschau der Prä- und intrahospitalen Prozessqualität	39
5.4.1	Symptom-onset-to-Therapy-Decision	39
5.4.2	Symptom-onset-to-Needle	40
5.4.2.1	Symptom-onset-to-Needle bei intravenöser Lysetherapie	40
5.4.2.2	Onset-to-Treatment-Zeit bei experimentellen endovaskulären Verfahren.	41

5.5	Intrahospitale Mortalität und Outcomeparameter.....	42
6	Diskussion.....	44
6.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	44
6.1.1	Endgültige Diagnose und Schweregrad der Betroffenheit bei Aufnahme.....	45
6.2	Zeitmanagement.....	46
6.2.1	Prähospitalzeit.....	46
6.2.2	Intrahospitale Prozesse bis zur Therapieentscheidung.....	47
6.2.3	Door-to-Needle-Zeiten bei intravenöser Lysetherapie.....	49
6.2.4	Experimentelle endovaskuläre Verfahren.....	52
6.3	Outcome und Mortalität.....	53
6.4	Limitationen dieser Studie.....	53
6.5	Fazit.....	54
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Publikationen.....	67
9	Danksagung.....	68
10	Eidesstattliche Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4.....	69
11	Anhang.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte Odds Ratio lysierter Patienten in Abhängigkeit der OTT, nach 3 Monaten ein wünschenswertes Outcome zu erreichen.....	11
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung des Stroke-Room-Konzeptes	17
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der historischen Prozessabläufe mit Point-of-Care-Labor	18
Abbildung 4: Lokalisation des Saarpfalz-Kreises innerhalb des Saarlandes	20
Abbildung 5: Gemeinden des Saarpfalz-Kreises.....	21
Abbildung 6: Unterscheidung der Schlaganfallätiologie nach der TOAST-Klassifikation	28
Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der Schlaganfallschwere bei Aufnahme mittels NIHSS (Median).....	29
Abbildung 8: Häufigkeit der therapeutischen Interventionen anhand der Schlaganfallschwere mittels NIHSS (Median).....	31
Abbildung 9: Darstellung der Prähospitalzeit nach Zeit bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes und der Zeit der Alarmierung bis zur Ankunft in der Zielklinik	33
Abbildung 10: Histogramm der DNT der Stroke-Room-Gruppe	36
Abbildung 11: Histogramm der DNT der Kontrollgruppe	37
Abbildung 12: Histogramm der Door-to-Intervention-Zeit der Stroke-Room-Gruppe.....	38
Abbildung 13: Differenzierung des Zeitraumes der Door-to-Therapy-Decision anhand der Prähospitalzeit sowie der intrahospitalen Prozesse	40
Abbildung 14: Vergleich medianer OTT bei Patienten mit IVT.	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz, Rezidivrisiko und Langzeitüberleben der Subtypen des ischämischen Schlaganfalls nach der TOAST-Klassifikation, modifiziert nach [51]	8
Tabelle 2: Kontraindikationen der IVT nach den aktuellen Zulassungskriterien	10
Tabelle 3: Demographische Daten	26
Tabelle 4: Diagnosen	27
Tabelle 5: Einteilung nach der TOAST-Klassifikation.....	28
Tabelle 6: NIHSS und mRS vor bzw. bei Aufnahme	29
Tabelle 7: Aufteilung der Interventionen am Anteil aller durchgeführten Interventionen	30
Tabelle 8: Zeit von Symptomstart bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes	31
Tabelle 9: Zeit von der Alarmierung des Rettungsdienstes bis zur Übergabe an den Stroke-Arzt.....	32
Tabelle 10: Zeit vom Symptomstart bis zur Übergabe an den Stroke-Arzt in der Zielklinik....	32
Tabelle 11: Zeitraum von Übergabe bis zur ersten Bildgebung mittels CCT	34
Tabelle 12: Zeitraum von Übergabe bis Fertigstellung der POC-Labordiagnostik.....	34
Tabelle 13: Zeitraum von Übergabe bis zur Therapieentscheidung	35
Tabelle 14: Zeitraum von Übergabe bis zum Beginn der IVT	35
Tabelle 15: Zeitraum von Übergabe bis zum Beginn der endovaskulären Therapie	38
Tabelle 16: Zeitraum vom Symptomstart bis zur Therapieentscheidung im Gesamtkollektiv	39
Tabelle 17: Zeitraum vom Symptomstart bis zum Beginn der IVT	40
Tabelle 18: Zeitraum vom Symptomstart bis zum Beginn der endovaskulären Therapie	41
Tabelle 19: Verlauf der Outcomeparameter in Abhängigkeit der Interventionen	42
Tabelle 20: Vergleich der Outcomeparameter nach rekanalisierender Therapie.....	43
Tabelle 21: NNT in Abhängigkeit des Zeitraums des Therapiestarts.....	49

Abkürzungsverzeichnis

CCT	Kranielle Computertomographie
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DNT	Door-to-Needle-Zeit
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
γ GT	Gamma-Glutamyltransferase
GWTC	Get with the Guidelines (Initiative der American Heart Association)
ICB	Intracerebrale Blutung
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
IVT	Intravenöse Thrombolyse
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MSU	Mobile Stroke Unit
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NNT	Number needed to treat
OAT	(Symptom)-Onset-to-Alarm-Zeit
ODT	(Symptom)-onset-to-Door-Zeit
OTT	(Symptom)-onset-to-Treatment-Zeit
PACS	picture archival and storage system
POC	Point of Care
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
rtPA	rekombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung

SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STEMO	Stroke emergency mobile unit
TEA	Thrombendarteriektomie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO	World Health Organization

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Beim akuten ischämischen Infarkt kommt es zu einer Obstruktion eines hirnversorgenden Gefäßes und in der Folge zu einer Minderperfusion des nachgeschalteten Gewebes. Ohne rekanalisierende Therapie gehen in etwa 1,9 Millionen Neuronen und 14 Milliarden Synapsen pro Minute zugrunde. Das derzeit einzig zugelassene Verfahren in der Behandlung des akuten Schlaganfalls ist die intravenöse Lysetherapie mit rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rtPA). Nach den aktuellen Zulassungskriterien darf für die Gabe von rtPA ein Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn nicht überschritten werden, da sich der Behandlungseffekt mit steigender Zeitverzögerung minimiert und die Risiken einer sekundären Einblutung steigen. Von nationalen und internationalen Fachgesellschaften wird derzeit eine Zeit von der Ankunft in der Zielklinik bis zum Therapiebeginn von < 60 Minuten empfohlen. Zusätzlich wird derzeit eine lokale Lysetherapie oder mechanische Thrombusextraktion in spezialisierten Zentren als individueller Heilversuch angewendet. Durch die Akutversorgung in einem dezidierten Schlaganfallbehandlungsraum („Stroke-Room“), sind alle erforderlichen diagnostischen Mittel (Computertomographie, Point of Care Labor, Kreislaufmonitoring) und therapeutischen Ressourcen, wie einem in der Schlaganfallbehandlung erfahrenen Team mit unmittelbarer Möglichkeit zur Lysetherapie vor Ort. Durch Benachrichtigung des Schlaganfallteams durch den Rettungsdienst während des Patiententransportes werden zudem Übergabezeiten verkürzt, diagnostische Schritte beschleunigt und eine zielgerichtete Akuttherapie des Schlaganfalles schneller begonnen. Das Stroke-Room-Konzept zeigt somit mehrere Strategien auf, wie durch optimiertes Personal- und Prozessmanagement das Motto „time is brain“ im Klinikalltag umgesetzt werden kann.

Methodik: Nach Einführung des Stroke-Room-Konzeptes im April 2010 wurden 151 Patienten gemäß festgelegtem Algorithmus prospektiv untersucht. Einschlusskriterien waren hierbei alle stationär behandelten Patienten, die im Zeitfenster \leq sechs Stunden per Einweisung durch den Notarzt/Rettungsdienst mit der Verdachtsdiagnose TIA/Insult/Blutung in die neurologische Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes eingeliefert wurden. Um das Stroke-Room-Konzept zu erfüllen, musste die Übergabe an den Stroke-Arzt nach telefonischer Voranmeldung direkt im Kontrollraum des CTs erfolgen. Eine Point-of-Care Labordiagnostik war außer bei CT-morphologisch gesicherter Blutung obligat. Als Vergleichsgruppe wurden 109 Patienten, welche vor Installation des Stroke-Rooms mit jedoch bereits routinemäßig durchgeführter Point-of-Care-Labordiagnostik (seit 2009) retrospektiv analysiert. Der Algorithmus unterschied sich lediglich darin, dass keine

telefonische Voranmeldung stattfand und die Übergabe an den Ambulanzzarzt in der neurologischen Notaufnahme erfolgte. Primäre Endpunkte der Studie waren die Door-to-Therapy-Decision-Zeit sowie die Door-to-Needle-Zeit. Sekundäre Endpunkte waren weitere prä- und intrahospitale Zeitabläufe, die Art und Anzahl der eingesetzten Interventionen sowie das Outcome mittels der NHIS-Skala sowie der modifizierten Rankin-Skala. Aufgrund der unterschiedlich zu ergreifenden Maßnahmen wurde bei der Door-to-Needle-Zeit unterschieden zwischen reiner intravenöser Lysetherapie und den experimentellen endovaskulären Verfahren.

Ergebnisse: Die mediane Door-to-Therapy-Decision-Zeit in der Stroke-Room-Gruppe betrug 19 (14-26) Minuten vs. 32 (25-43,5) Minuten in der Kontrollgruppe und war somit signifikant kürzer ($p < 0,0001$). Eine reine intravenöse Lysetherapie erhielten 33 Patienten der Stroke-Room-Gruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe, wobei sich die mediane Door-to-Needle-Zeit in der Stroke-Room-Gruppe mit einem Wert von 20 (17 – 29,5) Minuten wesentlich kürzer als in der Kontrollgruppe mit einem Wert von 34 (28 – 40,5) Minuten verhielt ($p = 0,0001$). Die durchschnittliche Zeitersparnis betrug hierbei 11,7 Minuten. Die Door-to-Needle-Zeit bei den experimentellen endovaskulären Verfahren war aufgrund der unterschiedlichen und zum Teil geringen Fallzahlen (Stroke-Room: $n = 46$, Kontroll-Gruppe: $n = 3$) nur mäßig beurteilbar und wies keine statistische Signifikanz auf. In der Stroke-Room-Gruppe zeigte sich dabei ein mittlerer Wert von $50,3 \pm 41,9$ Minuten und einem Median von 27 (19-80,5) Minuten.

Schlussfolgerung: Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass es durch die Implementierung eines dezidierten Schlaganfall-Raumes möglich ist, Zeitverzögerungen innerhalb des Krankenhauses auf ein Minimum zu reduzieren. Somit kann die von den Fachgesellschaften empfohlene Door-to-Needle-Zeit von < 60 Minuten deutlich unterboten werden. Aufgrund der vor Ort vorliegenden diagnostischen Möglichkeiten wird dabei jedoch nicht auf die notwendige Sicherheit zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen beim Einsatz von rekombinantem Plasminogenaktivator verzichtet. Somit ist die Installation eines Stroke-Rooms in den klinischen Alltag einer in der Schlaganfallbehandlung aktiven Klinik eine sinnvolle Erweiterung.

1.2 Abstract

Background and Purposes: An acute ischaemic infarction results in the obstruction of a brain-supplying vessel with the hypoperfusion of downstream tissue. Without recanalization therapies approximately 1.9 million neurons and 14 billion synapses are destroyed per minute. At the moment, the only approved procedure in the treatment of an acute stroke is intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA). According to current approval criteria, a time window of 4,5 hours from the onset of symptoms must not be exceeded as the impact of treatment with increasing delay is reduced and the risks of secondary bleeding rise. Currently recommended by national and international professional societies is a door-to-needle-time < 60 minutes. In addition, a local intravenous thrombolysis or endovascular treatment can be undertaken in specialized centers as individual therapeutic procedures. The combination of three factors can improve stroke care. The first is acute care in a dedicated stroke treatment room ("stroke room") in which all the necessary diagnostic resources are available (Computertomography, point-of-care laboratory, cardiovascular monitoring). When combined with an experienced stroke-care team that receives notification by the emergency service during transport, the stroke-room concept results in shortened transferring times, accelerated diagnostic steps, and faster, targeted, acute treatment of the stroke patient. In effect, the stroke-room concept demonstrates how optimized personnel- and process management allows the motto "time is brain" to be implemented in an everyday clinical setting.

Methods: After the introduction of the stroke-room concept in April 2010, 151 patients were selected in accordance with a prescribed algorithm and examined. The inclusion parameters included all admitted patients that within a time-window of ≤ 6 hours had been brought to the neurological department of the university hospital of Saarland University by ambulance with a suspected diagnosis of stroke. To meet the criteria, the patients also had to be transferred to the attending physician, after advance notification by mobilephone, into the control room of the CT-system. Finally, point-of-care laboratory testing was obligatory unless CT-verified cerebral bleeding was present. A reference group consisting of 109 patients who had been treated with standard point-of-care laboratory diagnostics before the stroke-room concept had been established (since 2009) was created and retrospectively analyzed. The two groups varied insofar as there was no advanced notification by telephone with the reference group, and the transfer of the reference-group patients to the respective attending physician occurred in the neurological emergency room. Door-to-therapy-decision time and door-to-needle time were the primary outcomes of the study. Secondary outcomes were pre- and intra-hospital delay, the method and number of interventions and the outcome by NIH-Stroke Scale and the modified Rankin Scale. Differentiations were made when measuring door-to-

needle time for intravenous thrombolysis and the experimental endovascular treatment as a result of the different procedural steps required.

Results: The median door-to-therapy-decision time in stroke room patients was 19 (14-26) minutes vs. 32 (25-43,5) minutes in control group and was thus significantly shorter ($p < 0,0001$). 33 patients in stroke room and 21 patients in control group received an intravenous thrombolysis, with a median door-to-needle time in stroke room group of 20 (17-29,5) minutes. This number was considerably shorter than the 34 (28-40,5) minutes of the control group ($p = 0,0001$). The average amount of time saved was 11,7 minutes. The door-to-needle-time of the experimental endovascular treatment was difficult to assess and revealed no statistically relevant conclusions due to the varying type and limited number of cases (stroke room: $n = 46$, control group: $n = 3$). Nevertheless, the stroke room group had a mean time of $50,3 \pm 41,9$ minutes and a median of 27 (19-80,5) minutes.

Conclusion: The results, as started above, reveal that the implementation of a dedicated stroke room makes it possible to keep in-hospital delays to a minimum. As a result, the medical associations recommended door-to-needle period of < 60 minutes can be easily achieved. Moreover, due to the diagnostic technologies available on-site, the recognition of contraindications is still possible and guaranteed. Thus, the establishment and use of a stroke room in the everyday clinical setting of a facility that treats stroke patients is a useful addition.

2 Einleitung

2.1 Definition

Nach der Definition der World Health Organization (WHO) ist ein Schlaganfall ein akut aufgetretenes, fokales neurologisches Defizit vaskulärer Ursache [94]. Man unterscheidet hierbei ischämische Infarkte (ca. 85%) von Blutungen (ca. 15%). Als Ursache eines hämorrhagischen Schlaganfalls liegt entweder eine intrakranielle Blutung in das Parenchym (ICB) oder eine meist durch eine Ruptur intrazerebraler Aneurysmen ausgelöste Subarachnoidalblutung (SAB) zugrunde. Bei einem ischämischen Infarkt kommt es aufgrund einer lokalen Gefäßobstruktion zum Sistieren der Blut- und somit Sauerstoffversorgung des nachgeschalteten Gewebes, was wiederum eine Infarzierung zur Folge hat. Klinisch lassen sich, ausgenommen die Subarachnoidalblutung, die beiden Entitäten nicht eindeutig voneinander differenzieren. Gewisse Symptome oder Symptomkonstellationen können zwar den Verdacht in eine Richtung erhärten, jedoch nicht mit Sicherheit beweisen [74]. Deswegen ist die notfallmäßige zerebrale Bildgebung ein essentieller diagnostischer Bestandteil, da sich beide Entitäten in Hinblick auf die Ursache, Therapie und Prognose deutlich voneinander unterscheiden [74].

Abzugrenzen vom ischämischen Insult ist die transitorische ischämische Attacke (TIA), welche als vollständige Regredienz der fokalen neurologischen Symptomatik in einem Zeitraum von 24 Stunden definiert ist. Es zeichnet sich jedoch zunehmend ein Wandel der Definition als ein kurz andauerndes Ereignis fokaler neurologischer Defizite ohne Nachweis eines parenchymatösen Defektes in der Bildgebung ab [29]. Des Weiteren müssen in der Notfalldiagnostik sogenannte „Stroke-Mimics“ vom echten Schlaganfall differenziert werden. Hierzu zählen beispielsweise eine Todd'sche Parese als Symptom nach einem Krampfanfall, eine Migräne mit Aura, eine Hypoglykämie, Intoxikationen, Synkopen, ein subdurales Hämatom oder entzündliche ZNS-Erkrankungen [67]. In der aktuellen Literatur sind „Stroke Mimic“-Raten von bis zu einem Drittel der Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall beschrieben [60].

2.2 Epidemiologie

Zerebrovaskuläre Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Ursachen für chronische Behinderung und Tod [37, 73]. Mit einer Inzidenz von etwa 200/100.000 Einwohnern [44, 54] und somit ca. 160.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist der Schlaganfall nach den kardialen Erkrankungen, den malignen Neoplasien sowie chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen die vierthäufigste Todesursache in Deutschland [81] und weltweit bereits die zweithäufigste [95]. Der Schlaganfall ist überwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen. Mehr als die Hälfte aller Schlaganfälle ereignen sich in einem Alter über

75 Jahren [53]. Durch den demographischen Wandel und die zunehmende Lebenserwartung muss somit mit einem Anstieg der Schlaganfallinzidenz gerechnet werden. Verstärkend kommt die zunehmende Bedeutung der beeinflussbaren Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Hypercholesterinämie, Adipositas und Nikotinabusus hinzu. Verbesserte Präventionsmaßnahmen könnten diese Zunahme jedoch verhindern, wie eine englische Studie anhand von Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigen konnte [89]. Positiv zu erwähnen ist jedoch eine konstant sinkende Mortalität [81]. Da der Schlaganfall eine der häufigsten zu Invalidität und Pflegebedürftigkeit führende Erkrankung ist, ist die gesundheitsökonomische sowie die persönliche Tragweite für den Patienten sowie dessen Angehörige enorm. 3-4% aller Gesundheitskosten in westlichen Ländern entfallen auf die zerebrovaskulären Erkrankungen [18, 32]. Dabei schätzt man in Deutschland pro Patient die direkten Kosten nach einem Erstereignis auf bis zu 18.517 Euro im ersten Jahr und 43.129 Euro insgesamt [52]. Nicht berücksichtigt sind dabei die zusätzlichen Kosten, die durch Arbeitsausfälle kalkuliert werden müssen. Aufgrund der individuellen Lebensqualität und der gesundheitsökonomischen Bedeutung des Schlaganfalls, ist es dringend notwendig, zum einen durch Präventionsmaßnahmen die Zunahme der Neuerkrankungen zu dämpfen, zum anderen durch stetig verbesserte Therapieverfahren die Mortalität zu reduzieren und das funktionelle Outcome zu verbessern. Ein Schritt hierbei ist auch, einem größeren Patientenkollektiv kurative Therapiemöglichkeiten, wie die intravenöse Lysetherapie (IVT) anbieten zu können.

2.3 Ätiologie

Bei zerebralen Ischämien ist die Kenntnis über die Ätiologie von besonderer Bedeutung, da sie sich nicht nur im klinischen Erscheinungsbild, sondern auch in der Prognose, dem Rezidivrisiko, dem therapeutischen Management sowie der optimalen Sekundärprophylaxe unterscheiden. Dazu wurde 1993 von Adams et al. die sogenannte TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ins Leben gerufen, welche fünf verschiedene Subtypen des ischämischen Schlaganfalls nach ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet [3]. Die Einteilung erfolgt nach klinischen, bildgebenden und apparativen Untersuchungen.

Makroangiopathie: Die hierbei zu Grunde liegende Ursache ist eine Arteriosklerose großer hirnversorgender Arterien. Einerseits kann es durch eine Plaque-Ruptur in einem proximalen Gefäß zu einer arterio-arteriellen Embolie kommen, andererseits kann ein Gefäßverschluss auch durch einen vor Ort entstehenden Thrombus bedingt sein. Des Weiteren kann es aufgrund einer signifikanten Stenose (> 50%) zu einer Erschöpfung der zerebralen Autoregulation und somit zu einem Grenzzoneninfarkt kommen. Kortikale, cerebelläre oder

große subkortikale Läsionen (> 1,5 cm) weisen auf eine Makroangiopathie als Ursache hin. Sekundärprophylaktisch ist auf eine strenge Einstellung vaskulärer Risikofaktoren sowie die Hemmung der Thrombozytenaggregation zu achten. Des Weiteren können symptomatische Stenosen größerer Gefäße beispielsweise durch eine Carotis-Thrombendarteriektomie (TEA) oder Ballondilatation mit Stenteinlage beseitigt werden [31].

Kardiale Embolie: Der hierbei entstehende kardiale Thrombus führt bei zerebraler Embolisierung zu einem lokalen Verschluss einer hirnersorgenden Arterie. Die Entstehung wird begünstigt durch eine kardiale Arrhythmie (v.a. Vorhofflimmern), mechanische Herzklappen, Endokarditiden oder weitere Erkrankungen, die eine Wandbewegungsstörung des Herzens zur Folge haben, wie zum Beispiel der Myokardinfarkt. Ereignisse in mehreren Stromgebieten hirnersorgender Arterien erhärten den Verdacht auf eine kardiale Ursache. Neben der besonders hohen Inzidenz, des im Vergleich zu den anderen Subtypen höheren Rezidivrisikos und der höheren Mortalität (siehe Tabelle 1, [51]), ist eine adäquate Sekundärprophylaxe unumgänglich. Die wirksamste und derzeit empfohlene Maßnahme ist hierbei die orale Antikoagulation [24, 28].

Mikroangiopathie: Lakunäre Infarkte (lat. lacuna = Vertiefung, Höhle, Bucht) machen etwa 20-30% der zerebralen Ischämien aus [7, 51]. Als ursächlich hierfür wird vor allem ein langjähriger arterieller Hypertonus sowie ein Diabetes mellitus angesehen [57, 96]. Zum Infarkt kommt es durch den lokalen Verschluss von Arteriolen aufgrund arteriosklerotischer Veränderungen. Die Hirnsubstanzschäden haben definitionsgemäß einen maximalen Durchmesser von 1,5 cm und sie sind subkortikal in den Basalganglien, dem Thalamus, dem Marklager oder dem Hirnstamm lokalisiert. Im Vergleich zu Infarkten anderer Ätiologie kann man bei lakunären Infarkten insgesamt von einer relativ guten Prognose im Bezug auf die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf ausgehen [21, 25]. Dennoch ist auch hier auf eine konsequente Sekundärprophylaxe mit einer strikten Einstellung des Risikoprofils zu achten. Zur dauerhaften Thrombozytenaggregationshemmung wird eine Monotherapie mit ASS 100 empfohlen [11].

Sonstige Ursachen: Hierunter fallen alle anderen definierbaren Ursachen eines zerebralen Insults wie zum Beispiel Dissektionen, Vaskulitiden, Gerinnungsstörungen, Vasospasmen oder auch iatrogen ausgelöste Gefäßschädigungen.

Unklare Ursache: Bleibt nach Ausschluss der oben genannten Ursachen die Ätiologie unklar oder kommt mehr als eine Ursache für den Insult in Frage, spricht man laut TOAST-Klassifikation von einem kryptogenen Infarkt.

Tabelle 1: Inzidenz, Rezidivrisiko und Langzeitüberleben der Subtypen des ischämischen Schlaganfalls nach der TOAST-Klassifikation, modifiziert nach [51]

	Inzidenzrate auf 100 000 Einwohner	2-Jahres-Rezidivrisiko	2-Jahres-Überlebensrate
Makroangiopathie	15,3	10%	58%
Kardiogene Embolie	30,2	22%	55%
Mikroangiopathie	25,8	11%	85%
Andere Ursache	2,1	/	/
Unklare/konkurrierende Ursache	39,3	14%	61%

2.4 Pathophysiologie

Bei einem ischämischen Infarkt kommt es durch die Obstruktion eines hirnersorgenden Gefäßes mit insuffizienter Kollateralversorgung innerhalb weniger Minuten zum Absterben von Neuronen im Infarktkern sowie zu einer Minderperfusion der nachgeschalteten Hirnareale. Die daraufhin folgende Sauerstoff- und Nährstoffunterversorgung führt in diesem Bereich zunächst zu reversiblen Funktionseinschränkungen. Das funktionell geschädigte, jedoch noch strukturell intakte Gewebe mit erhaltenem Energiestoffwechsel nennt man Penumbra oder „tissue at risk“ [46]. Kaplan et al. zeigten hierbei den Zusammenhang zwischen Dauer der Obstruktion und der Ausdehnung des infarzierten Gewebes [48]. Eine rechtzeitig eingesetzte rekanalisierende Therapie verhindert somit eine Ausdehnung des Infarktes [48]. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass beim untherapierten Schlaganfall in etwa 1,9 Millionen Neuronen und 14 Milliarden Synapsen pro Minute zugrunde gehen [75].

Im Sinne des Slogans „time is brain“ wird somit der enorme Stellenwert der zeitnahen Revaskularisation begründet.

2.5 Die Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls

2.5.1 Notfallmaßnahmen

Jeder Verdacht auf einen akuten Schlaganfall ist als medizinischer Notfall zu sehen. Neben der hohen Mortalität spielt auch die Zeit bis zum Beginn der Therapie eine essentielle Rolle in der Versorgung der Patienten.

Durch rasches Erkennen und Reagieren auf die Schlaganfallsymptome sollte durch die Patienten oder deren Angehörigen unverzüglich der Rettungsdienst mittels „112“ verständigt werden. Die Aufgabe des Rettungsdienstes ist es nun, neben der Sicherung der Vitalparameter, Patienten, welche möglicherweise für eine kausale Therapie in Frage kommen, in spezialisierte Zentren („Stroke-Units“) zu transportieren. Dabei wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften eine telefonische Voranmeldung

empfohlen, um im Zielkrankenhaus die notwendigen Ressourcen bereits während der Transportzeit bereitstellen zu können [22, 47, 68]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Behandlung akuter Schlaganfälle auf einer Stroke-Unit das funktionelle Outcome verbessert und die Sterblichkeit verringert [17]. Im Zielkrankenhaus selbst ist es nun Aufgabe eine rasche Diagnostik im Hinblick auf eine mögliche kausale Therapie durchzuführen. Neben einer zielgerichteten Anamnese und klinischen Untersuchung wird zum Ausschluss eines Blutungsereignisses oder eines bereits demarkierten Infarktes als kraniale Bildgebung die Computertomographie als Methode der Wahl, vor allem bei Patienten mit einem Zeitfenster von $\leq 4,5$ Stunden, empfohlen [23]. Des Weiteren müssen zum Ausschluss von Stroke-Mimics oder weiterer Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie gewisse Laborparameter (Blutbild, Gerinnung, Blutzucker, Elektrolyte, Nierenwerte) bestimmt werden [2, 22]. Folgende Zeitangaben ab Zeitpunkt des Eintreffens in der Klinik wurden als Anhaltspunkte vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke empfohlen [63]:

- Zeit bis zum ersten Arztkontakt: innerhalb 10 Minuten
- Zeit bis zur Durchführung der Computertomographie: innerhalb 25 Minuten
- Zeit bis zur Interpretation der Computertomographie: innerhalb 45 Minuten
- Zeit bis zum Therapiestart (Door-to-Needle): innerhalb 60 Minuten
- Zeit bis zur Monitorüberwachung (z.B. Stroke-Unit): innerhalb 3 Stunden

2.5.2 Intravenöse Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse ist gegenwärtig die einzig zugelassene kausale Therapie beim akuten Schlaganfall. Sie dient der Rekanalisation des durch den Thrombus oder Embolus verschlossenen Gefäßes. Zugrunde liegt hierfür ein gewebspezifischer Plasminogenaktivator, ein körpereigenes Enzym, welches aus den Endothelzellen der Gefäßwand freigesetzt wird und als endogener Aktivator der Fibrinolyse wirkt, indem es Plasminogen in Plasmin umwandelt. Das gentechnisch hergestellte Medikament Alteplase oder rtPA (rekombinant tissue plasminogen activator), im Handelsnamen Actilyse® genannt, wird in Deutschland zur Thrombolyse verwendet. Dabei werden gemäß den Angaben des Arzneimittelherstellers zunächst in einer Dosierung von 0,9 mg rtPA/kg Körpergewicht 10% der Gesamtdosis als Bolus verabreicht. Die restlichen 90% werden über einen Zeitraum von weiteren 60 Minuten über eine Infusion appliziert (Maximaldosis 90 mg) [13]. Aktuelle Kontraindikationen zur intravenösen Thrombolyse, wie von der Herstellerfirma derzeit empfohlen, zeigt Tabelle 2. Je später die Thrombolyse erfolgt, umso strenger sollte man sich dabei an die Zulassungskriterien halten.

Tabelle 2: Kontraindikationen der IVT nach den aktuellen Zulassungskriterien

Kontraindikationen der i.v.-Thrombolyse (modifiziert nach [13])
<ul style="list-style-type: none">• Alter < 18 oder > 80 Jahre• Zeitfenster unklar/> 4,5 Stunden• Intrakranielle Blutung• NIHSS-Score \geq 25 Punkte oder bildgebend nachgewiesener schwerer Infarkt• Krampfanfall zu Beginn der Symptomatik• Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten• Stattgehabter Schlaganfall und Diabetes in der Eigenanamnese• Gabe von Heparin in den letzten 48 Stunden und erhöhte partielle Thromboplastinzeit• Thrombozytenzahl < 100 000/μl• Systolischer Blutdruck > 185 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 110 mmHg• Blutzucker < 50 mg/dl oder > 400 mg/dl• Klinischer Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung auch bei unauffälligem CCT• Orale Antikoagulation• Größere Operationen oder Verletzungen in den letzten drei Monaten• Andere Ursachen eines erhöhten Blutungsrisikos

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

Zulassungsrelevante Studien zur Thrombolyse sind die NINDS-Studie [87], die ATLANTIS-Studie [5, 20] sowie die ECASS I/II-Studien [42, 43, 82]. Hierbei wurde die Gabe von rtPA mit 1,1 mg/kg Körpergewicht (ECASS I) und 0,9 mg/kg Körpergewicht (NINDS, ECASS II, ATLANTIS) innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters (NINDS, ATLANTIS), eines 3-5-Stunden Zeitfensters (ATLANTIS), bzw. eines 6-Stunden Zeitfensters (ECASS I/II) analysiert. Die Ergebnisse dieser Studien belegen, dass eine Therapie mit 0,9 mg/kg Körpergewicht rtPA innerhalb eines 3-Stunden-Zeitfensters trotz der erhöhten Inzidenz symptomatischer Hirnblutungen zu einem besseren klinischen Outcome nach drei Monaten führt. Die Mortalität war dabei unter diesen Bedingungen in keiner der Studien im Vergleich zum Placebo erhöht. Im Jahr 1996 wurde in den USA nach Publikation der NINDS-Studie rtPA zur Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls im 3-Stunden Zeitfenster zugelassen. Im Jahr 2000 folgte dann die Zulassung in Europa. Zur kontinuierlichen Kontrolle der Sicherheit und Effektivität der Thrombolyse in der klinischen Anwendung stellte die europäische Arzneimittelagentur (EMA) die Forderung, ein Anwendungsregister zu führen. Zu diesem Zweck wurde das SITS-Most-Register eingerichtet [90]. Dort wurden streng nach Zulassung therapierte Patienten (n = 6483) im Zeitraum 2002 bis 2006 aus 14 europäischen Ländern registriert. Die Ergebnisse bestätigten nachdrücklich die Aussagen der Vorgängerstudien.

Ein weiterer Durchbruch in der Therapie mit rtPA wurde 2008 mit den Ergebnissen der ECASS III-Studie gemacht [41]. Diese ist die Basis der aktuell gültigen Leitlinie, dass die systemische Thrombolyse hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität auch im 4,5-Stunden Zeitfenster durchgeführt werden darf, jedoch mit geringeren Erfolgen. Die Zulassung im 4,5-Stunden Zeitfenster erfolgte in Deutschland im Oktober 2011. In einem Zeitfenster von mehr als 4,5 Stunden kann eine systemische Thrombolyse nach ausführlicher Nutzen-Risiko-Abwägung nur als individueller Heilversuch durchgeführt werden. Dies sollte jedoch ausschließlich an erfahrenen Schlaganfallzentren erfolgen [22].

Eine gepoolte Analyse oben genannter großer randomisierter Studien zur Thrombolysetherapie unterstreicht die Bedeutung des Zeitfensters für den Therapieerfolg („time is brain“) [86]. Die Odds Ratio lysierter Patienten, ein wünschenswertes 3-Monats-Outcome zu haben ($mRS \leq 1$, $NIHSS \leq 1$) stieg umso mehr an, je geringer die Onset-to-Treatment-Zeit (OTT) war. War sie in einem Zeitfenster von ≤ 90 Minuten noch bei 2,8 (95%-CI 1,8-4,5), so lag sie bei einer OTT von 271-360 Minuten nur noch bei 1,2 (95%-CI 0,9-1,5). Die Number needed to treat (NNT) verhält sich ähnlich: Müssen bei einem Zeitfenster von ≤ 90 Minuten bis Therapiestart nur 4,5 Patienten behandelt werden, um eine günstiges Outcome zu erreichen, sind es bis 180 Minuten bereits neun Patienten. Wird das Zeitfenster auf 4,5 Stunden ausgedehnt, müssen bereits 14 Patienten behandelt werden [56]. Dies zeigt, dass auch durch die Ausweitung des Zeitfensters auf 4,5 Stunden nach Symptomstart keineswegs mehr Zeit zum Start der Therapie zur Verfügung stehen sollte. Der größte Benefit einer systemischen Lysetherapie besteht somit bei einer OTT-Zeit von < 90 Minuten.

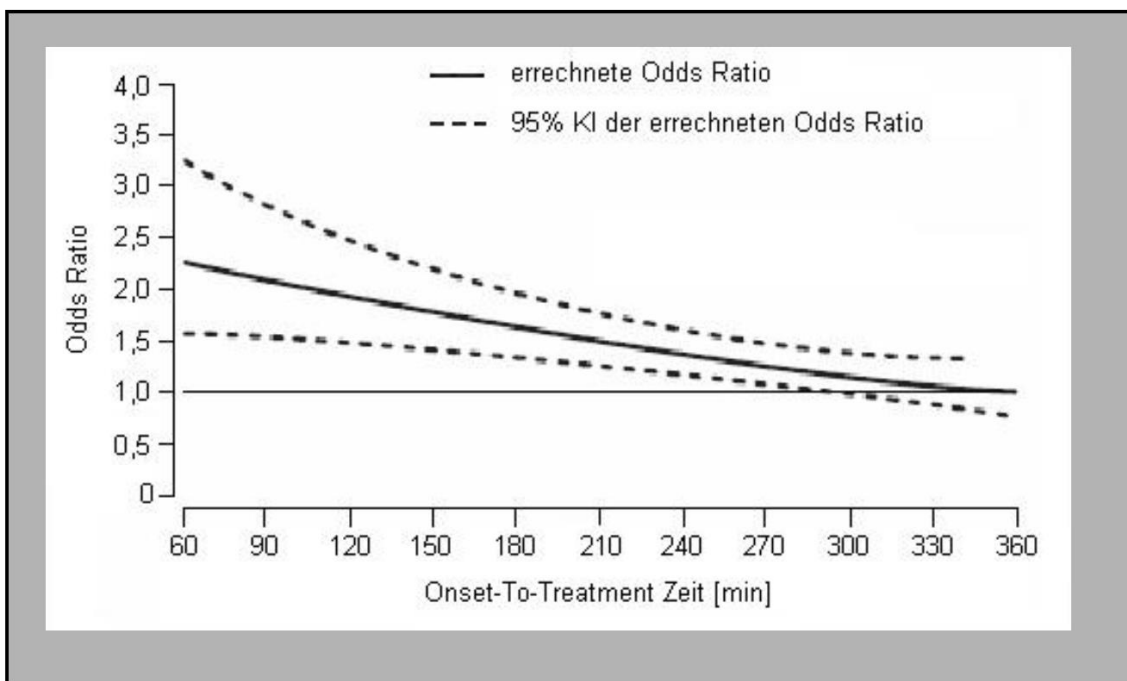


Abbildung 1: Geschätzte Odds Ratio lysierter Patienten in Abhängigkeit der OTT, nach 3 Monaten ein wünschenswertes Outcome zu erreichen, entnommen aus [27], modifiziert nach [86]

2.5.3 Experimentelle endovaskuläre Verfahren

Die intravenöse Lysetherapie (IVT) mit rtPA innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters ist beim akuten Schlaganfall immer noch die einzig zugelassene Therapie. Bei Schlaganfällen mit einer hohen Thrombuslast im Bereich der proximalen Gefäße (distale A. carotis interna, A. cerebri media, A. basilaris, A. vertebralis) wurden jedoch zusätzlich endovaskulär rekanalisierende Methoden entwickelt, welche bei Versagen oder Kontraindikationen gegen die IVT Anwendung finden können. Diese bestehen zum einen aus der lokalen, intraarteriellen Lysetherapie sowie zum anderen aus dem Einsatz verschiedener Kathetersysteme, mit welchen der Thrombus entfernt werden kann. Bereits 1999 konnte im Rahmen der PROACT II-Studie ein signifikant verbessertes 3-Monats-Outcome nach intraarterieller thrombusnaher Applikation von r-proUK (rekombinante pro-Urokinase) mittels eines Mikrokatheters beim akuten Mediainfarkt nachgewiesen werden [36]. Mithilfe eines Merci-Retrievers, eines korkenzieherartigen Drahtes, konnten Rekanalisierungsraten von 48% bis hin zu 69,5% (in modifizierter Form) erreicht werden [79, 80]. Die besten Ergebnisse nach mechanischer Rekanalisation konnten jedoch mit bis zu 90% Eröffnungsrate mit der neueren Generation, den Stent-Retrievern erreicht werden [66, 72]. Des Weiteren wird parallel zur endovaskulären Therapie ein intravenöses Bridging mittels rtPA empfohlen, um die Zeit bis zur endovaskulären Therapie nicht ungenutzt verstreichen zu lassen.

Zwei aktuelle Studien (IMS III, SYNTHESIS), welche die reine IVT mit den experimentellen endovaskulären Verfahren verglichen, konnten jedoch keinen Gewinn bezüglich eines günstigeren 3-Monats-Outcomes durch diese Methoden aufzeigen [15, 19]. Kritisiert wurde allerdings hierbei von der Deutschen Schlaganfallgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie dem Berufsverband deutscher Neuroradiologen, dass hierbei überwiegend veraltete Kathetersysteme im Gegensatz zu den neuen Stent-Retrievern zum Einsatz kamen [83]. Erst kürzlich konnte nun im Rahmen der MR-Clean-Studie, einer multizentrischen, randomisierten Interventionsstudie, welche die reine IVT mit kombinierter endovaskulärer Therapie verglich, ein günstigeres 3-Monats-Outcome bei Patienten mit proximalen Verschlüssen beweisen [12]. Hierbei wurden größtenteils (81,5%) die modernen Stent-Retriever eingesetzt. Diese Ergebnisse konnten nun auch mehrfach im Rahmen der ESCAPE- sowie der EXTEND-IA-Studie bestätigt werden [16, 38]. Des Weiteren zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität oder von Blutungskomplikationen.

2.6 Konzepte für ein optimales Zeitmanagement

Im Rahmen der Rettungskette spielen viele verschiedene Prozesse mit jeweils unterschiedlichen Personengruppen zusammen. Um ein optimales Zeitmanagement in der Schlaganfallversorgung zu erreichen, ist es notwendig, die einzelnen an der Therapiefindung beteiligten Prozesse zu strukturieren und zu optimieren. Nur so ist es möglich, dem Slogan „time is brain“ gerecht zu werden und neben optimalen Therapieergebnissen auch eine Steigerung der Lyserate zu erreichen. Obwohl ambitionierte Zentren bereits Lyseraten von 20-30% aufweisen können, sind Lyseraten von 1-8% immer noch der Alltag [33]. Die häufigste Ursache, von einer intravenösen Lysetherapie ausgeschlossen zu werden, liegt darin begründet, dass Patienten das Krankenhaus nicht innerhalb des geforderten 3- bzw. 4,5-Stundenzeitfenster erreichen [8]. Da auf die Prähospitalzeit nur bedingt Einfluss genommen werden kann, ist es für Kliniker ein sinnvoller Ansatz, intrahospitale Abläufe prozessoptimierend zu gestalten. Folgende Maßnahmen konnten nachweislich zu einer Steigerung der Prozessqualität bei der Versorgung des akuten Schlaganfalls beitragen.

2.6.1 Bevölkerungsorientierte Aufklärungskampagnen

Neben sogenannten „Wake-up-Stroke“, welche Patienten erst nach dem Aufwachen bemerken und wo somit ein unklares Zeitfenster hinsichtlich des Beginns der Symptomatik vorliegt, gibt es eine mangelnde Sensibilität der Allgemeinbevölkerung für Schlaganfallsymptome und fehlendes Wissen, schnell handeln zu müssen [50]. Bevölkerungsorientierte Aufklärungskampagnen können hier entgegenwirken. Durch Informationen zum Schlaganfall über lokale Medien, Werbebanner oder Informationsbroschüren, welche die Patienten dazu auffordern, bei Beginn der Symptomatik sofort die „112“ zu wählen, konnten bereits Erfolge hinsichtlich der Lyserate sowie der OTT-Zeit erreicht werden [61, 62]. Bei der Durchführung der Kampagnen ist darauf zu achten, mittels einfacher Medien auch bildungsferne Schichten zu erreichen. Ebenfalls zu beachten ist der eingeschränkte Effekt bei zeitlich begrenzten Kampagnen.

2.6.2 Vorankündigung

Die Vorankündigung eines Schlaganfallpatienten durch den Rettungsdienst an das Zielkrankenhaus wird durch nationale und internationale Fachgesellschaften empfohlen [22, 47]. Dabei sollten neben den Patientendaten auch therapierelevante Informationen wie der Zeitpunkt des Symptomstarts, bekannte Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie sowie gegebenenfalls die Kontaktdaten Angehöriger zur Vervollständigung der Anamnese enthalten sein. Durch vorzeitige Erledigung der Bürokratie sowie der Bereitstellung aller notwendigen Ressourcen (Personal, Computertomograph) während der Transportzeit, kann der Patient ohne intrahospitale Zeitverzögerung der notfallmäßigen Diagnostik und Therapie

zugeführt werden. Mehrere Studien, welche den Effekt der Voranmeldung durch den Rettungsdienst untersuchten, konnten eine signifikante Verkürzung der Door-to-CT-Zeit (Boston, USA, Median: 40 vs. 47 Minuten und Barcelona, Spanien, Mittelwert: 35,5 vs. 120,3 Minuten) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Therapie mit rtPA zeigen [1, 10].

2.6.3 Übergabe auf dem CT-Tisch

Ein weiterer Prozess in der Schlaganfallversorgung, der zu erheblichen Zeitverzögerungen durch Transport und Umlagerung führen kann, kann durch eine direkte Übergabe des Patienten am CT-Tisch mit sofortiger Umlagerung auf diesen minimiert werden. Die Voraussetzung zur Umsetzung dieser Maßnahme ist die Vorankündigung durch den Rettungsdienst. Eine aktuelle Hamburger Studie konnte diesbezüglich zeigen, dass sich allein durch die direkte Umlagerung der Schlaganfallpatienten von der Rettungsliege auf den CT-Tisch sowie einer damit verbundenen Umstrukturierung der Notfallmaßnahmen (Anamnese, neurologische Untersuchung, Blutentnahme, Messung der Vitalparameter direkt auf dem CT-Tisch) eine Reduktion der durchschnittlichen Door-to-Needle-Zeit (DNT) von 54 auf 34 Minuten erreichen ließ [88].

2.6.4 Point-of-Care-Labordiagnostik

Deutsche und internationale Fachgesellschaften fordern vor Beginn einer Lysetherapie einige Laboruntersuchungen, um Kontraindikationen sowie gewisse Stroke Mimics ausschließen zu können [22, 47]. Obwohl bei drängendem Zeitfenster nicht auf die Laborergebnisse gewartet werden muss, wird durch eine adäquate prätherapeutische Labordiagnostik das Risiko, fälschlicherweise eine Therapie einzuleiten, minimiert. So konnte bereits am Universitätsklinikum Homburg (Saar) gezeigt werden, dass durch die Installation eines Point-of-Care-Laborgerätes (POC) im Kontrollraum des Computertomographen, welches durch die behandelnden Ärzte beziehungsweise medizinisches Fachpersonal bedient wurde, die Door-to-Therapy-Decision-Zeit um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte (84 ± 26 Minuten vs. 40 ± 24 Minuten) [92]. Untersucht wurden das Blutbild, Gerinnungswerte bestehend aus der International Normalized Ratio (INR) und der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), die Blutglucose, die Pankreasamylase sowie die Gamma-Glutamyltransferase (γ GT). Außer PTT und INR korrelierten die meisten Laborergebnisse dabei mit denen des Zentrallabors. Normwerte in der Gerinnungsdiagnostik konnten jedoch uneingeschränkt verwendet werden, da die Rate an falsch-negativen Ergebnissen gleich 0% war. Das Konzept der POC-Diagnostik wurde bereits auch in weiteren Kliniken erfolgreich angewandt [40, 70].

2.6.5 Das Helsinki-Konzept

Durch die Kombination oben genannter Maßnahmen entwickelten die Kollegen der Helsinki-Universität in den Jahren 1998 bis 2011 ein Protokoll, mit welchem sie die DNT auf im Median 20 Minuten reduzieren konnten [58]. Hierzu zählten die Voranmeldung an das Stroke-Team im Zielkrankenhaus sowie die frühzeitige Anamnese; nationale medizinische Datenbanken erleichterten hierbei die Recherche. Des Weiteren fand eine direkte Lagerung des Patienten von der Rettungsliege auf den CT-Tisch ebenso wie eine POC-Labordiagnostik statt. Utensilien zur IVT lagen im CT-Raum bereit, um dort vor Ort sofort nach der Bildgebung direkt auf dem CT-Tisch mit der Lyse beginnen zu können. Die Ergebnisse dieser Studie stellen aktuell einen wegweisenden Plan zur Akutversorgung des Schlaganfalls dar. Erst kürzlich konnten durch Anwendung des Protokolls annähernd schnelle Zeiten durch Kollegen in Melbourne, Australien reproduziert werden [59].

2.6.6 Konzept der mobilen Stroke-Unit (MSU)

Ein vollkommen anderer Ansatz wird durch das Konzept der Mobilen Stroke Unit (MSU), welches ebenfalls in Homburg (Saar) entwickelt wurde, verfolgt. Das Konzept „Bringing the Hospital to the Patient“ soll so die Zeit bis zur Therapieentscheidung beziehungsweise bis zum Start der Therapie in die Prähospitalphase verlegen. Ein Rettungseinsatzfahrzeug ist dabei ausgestattet mit einem Computertomographen mit der Möglichkeit zur CT-Angiographie und CT-Perfusion, einem POC-Laborgerät sowie einer telemedizinischen und teleradiologischen Anbindung an das Schlaganfallzentrum [55]. Durch diese Maßnahme konnte die mediane Zeit vom Alarm bis zur Therapieentscheidung von 76 (63 – 94) Minuten auf 35 (31 – 39) Minuten verkürzt werden [91]. Dieses Konzept wurde nun auch in der urbanen Region von Berlin in einer randomisierten Studie, der PHANTOM-S-Studie evaluiert [30]. Bei 200 lysierten Patienten im STEMO (stroke emergency mobile unit) konnte die Zeit von Auslösung des Alarms bis zum Start der Therapie bei gleicher Sicherheit wie im Krankenhaus um insgesamt 25 Minuten auf 51 Minuten reduziert werden. Ebenso wurde die Lyserate von 21% in der Kontrollgruppe auf 33% in der STEMO-Gruppe erhöht. Eine günstige Kosten-Nutzen-Analyse der MSU-Studie konnte ebenfalls bereits gemacht werden [26].

2.7 Das Stroke-Room-Konzept

Das Stroke-Room-Konzept wurde am Universitätsklinikum Homburg (Saar), Klinik für Neurologie in den Jahren 2009-2010 schrittweise entwickelt. Die hierbei zugrunde liegende Idee wurde vom Schockraum der Traumatologie abgeleitet. Sinn und Zweck war es, einen Versorgungsraum zu schaffen, der durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit aus Notärzten, Neurologen und Neuroradiologen sowie durch das zur Therapieentscheidung

notwendige technische Equipment die intrahospitale Prozessqualität bei akuten Schlaganfällen steigert. Ursprünglich wurden Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall in Homburg durch den Rettungsdienst tagsüber in die neurologische Ambulanz und nachts direkt auf die Stroke-Unit gebracht. Dort erfolgte die Umlagerung auf die Ambulanzliege, die Übergabe an den diensthabenden Arzt, die Aufnahme ins Computersystem der Klinik, die Anamnese, klinische Untersuchung, Blutentnahme sowie die Anmeldung der Bildgebung. Gegebenenfalls mussten aufgrund des hohen Patientenaufkommens erst die notwendigen Ressourcen wie ein freies Untersuchungszimmer bzw. Computertomograph geschaffen werden. Für die Durchführung der bildgebenden Diagnostik musste der Patient nun mit der Ambulanzliege vom Erdgeschoss (Ambulanz) bzw. vom 2. Stockwerk (Stroke-Unit) in das Untergeschoss transportiert und anschließend auf den CT-Tisch umgelagert werden. Des Weiteren wurden Laboranalysen im Zentrallabor durchgeführt.

Im Mai 2009 wurde nun bereits als erste Stufe für das neue Konzept ein Point-of-Care-Labormessgerät im Kontrollraum des Computertomographen installiert. Hiermit konnten die zur Therapieentscheidung wesentlichen Laborparameter wie Blutbild, Gerinnungswerte, Blutglucose, Pankreasamylase sowie die γ GT gemessen werden. Am 26. April 2010 wurde dann das Stroke-Handy installiert, mit welchem ab dato die direkte Kommunikation zwischen Rettungsdienst und Stroke-Arzt ohne Umwege möglich war. Die wesentlichen Interventionen des Stroke-Room-Konzeptes sind im Folgenden aufgelistet:

- Schulung des Rettungsdienstes/Notarztes über die Erkennung potentieller Lysekandidaten
- Einführung eines Stroke-Handys (Dienstarzt Stroke-Unit)
- Voranmeldung an Stroke-Arzt über Stroke-Handy durch den Rettungsdienst (24 Stunden, 7 Tage/Woche)
- Erledigung der Bürokratie während der Transportzeit: Anmeldung des Patienten im Patientenverwaltungssystem SAP sowie notfallmäßige Anmeldung und Bereitstellung des CCTs über den Dienstarzt der Stroke-Unit
- Mitnahme eines mobilen Lysewagens in das CT
- Interdisziplinäres Rendezvous im CCT bestehend aus Notarzt, Dienstarzt der Stroke-Unit und Neuroradiologen bei Ankunft des Patienten
- Simultane Point-of-Care-Labordiagnostik im Kontrollraum des CCTs, durchgeführt vom behandelnden Ärzteteam
- „Bolus“ der intravenösen Lyse bereits auf dem CT-Tisch aufgrund des mobilen Lysewagens möglich
- Möglichkeit zur interventionellen Kathetherangiographie im Nebenraum

Die 2011 publizierte Point-of-Care Studie konnte bereits zeigen, dass die Installation eines Notfalllabors im Kontrollraum des CCTs die Zeit bis zur Therapieentscheidung auf die Hälfte der früher benötigten Zeit reduzierte [92]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun ein Vergleich der intrahospitalen Prozessqualität bei einem nach dem Stroke-Room-Konzept (siehe Abbildung 2) behandelten Patientenkollektiv verglichen mit einem historischen Patientenkollektiv mit ursprünglichem Behandlungsschema inklusive POC-Diagnostik (siehe Abbildung 3).

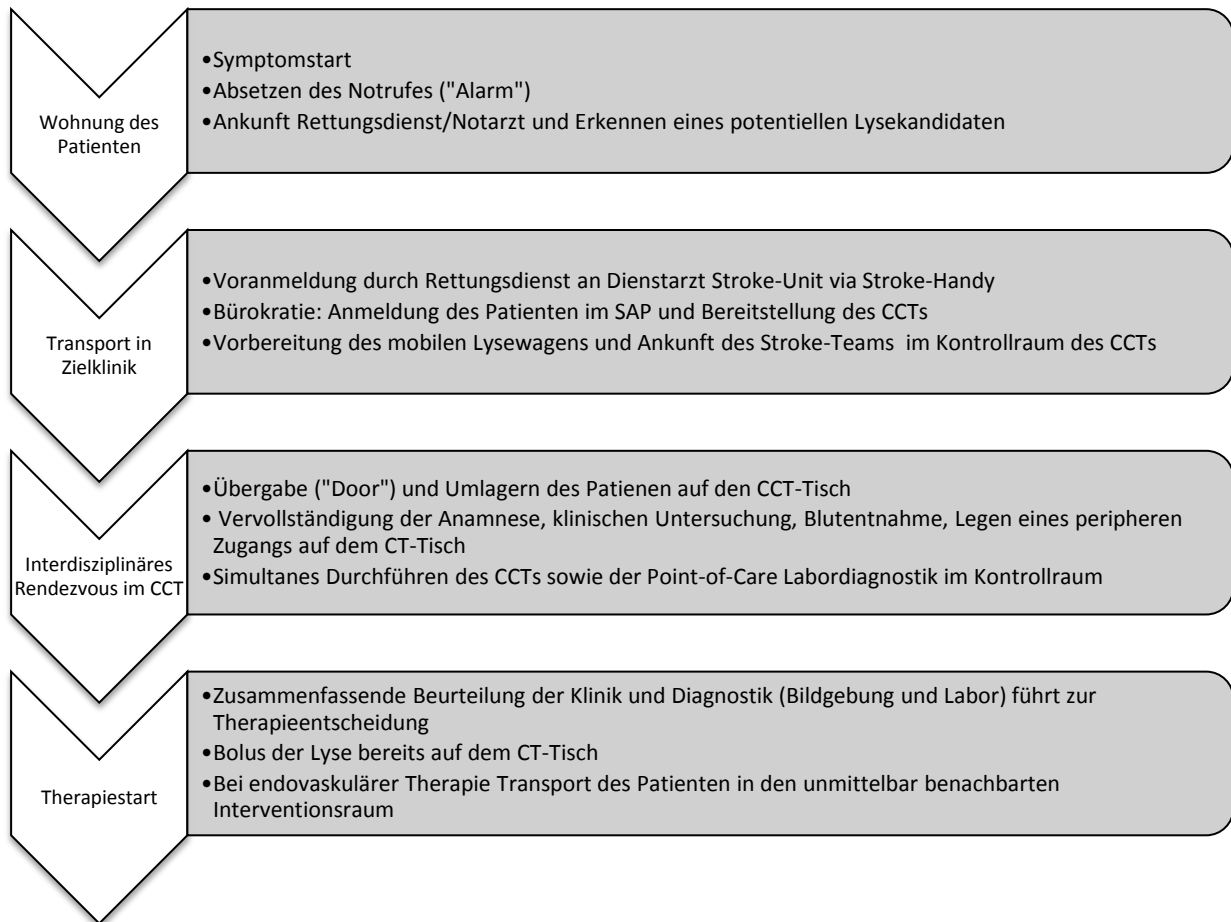


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung des Stroke-Room-Konzeptes

Einleitung

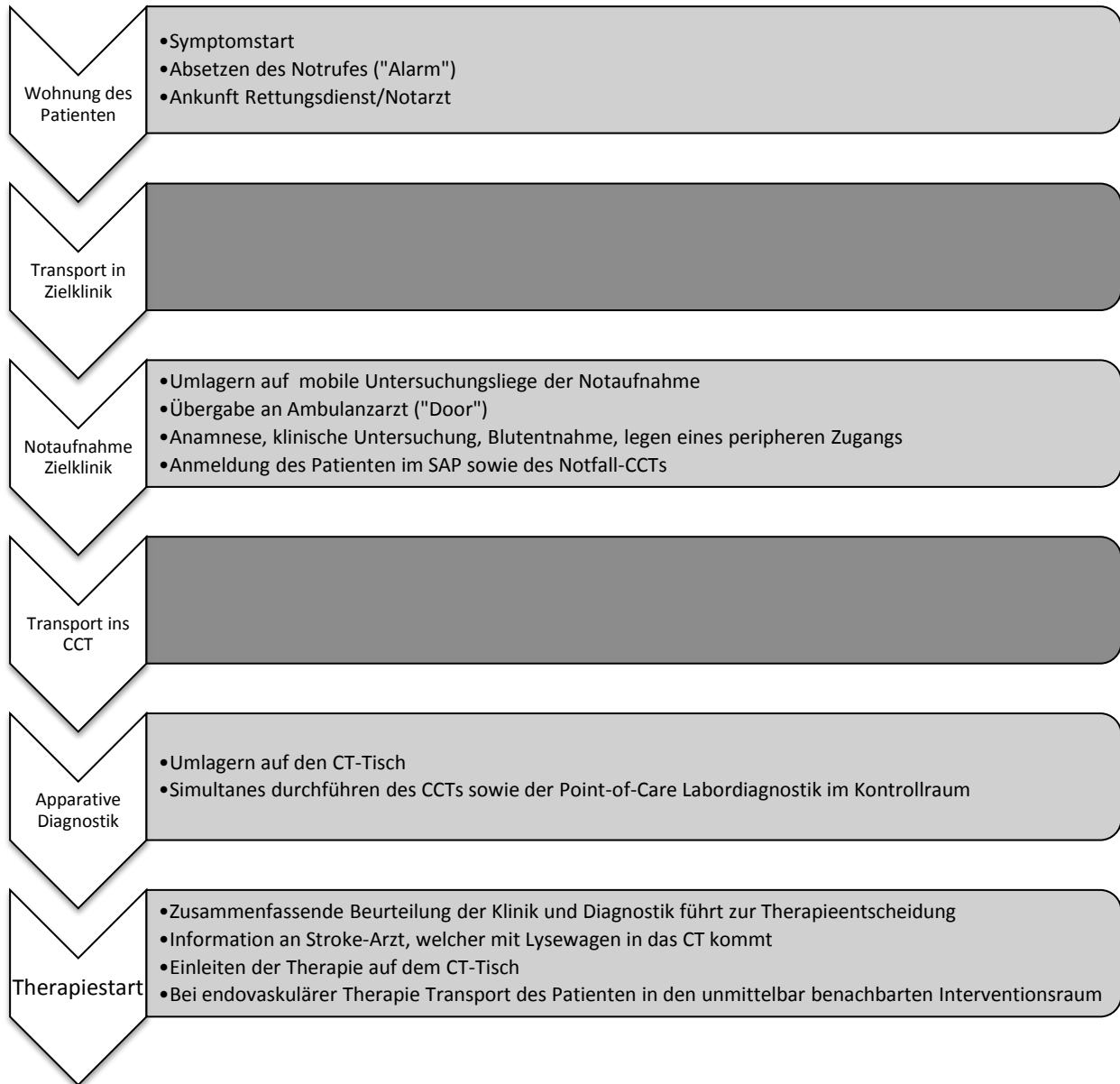


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der historischen Prozessabläufe mit Point-of-Care-Labor

3 Fragestellung

Die intravenöse Lysetherapie ist die derzeit einzig zugelassene kausale Therapie des ischämischen Schlaganfalls. Multizentrische Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen rascher Anwendung der Lysetherapie und einem verbesserten Outcome zeigen. Deshalb wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften eine DNT von < 60 Minuten gefordert. Da bei einem untherapierten Schlaganfall pro Minute etwa 1,9 Millionen Neuronen und 14 Milliarden Synapsen zugrunde gehen, ist es dennoch durchaus sinnvoll, weit ambitioniertere Zeiten als gefordert, zu erreichen. Damit soll dem Ausdruck „time is brain“ auch im Klinikalltag gerecht werden.

Das Stroke-Room-Konzept leitet sich vom sogenannten Schockraum in der Traumatologie ab. Basis der hierbei zugrunde liegenden Vorstellung ist ein interdisziplinäres Rendezvous aus allen an der Behandlung beteiligten Personen mit Treffpunkt am Computertomographen. Entsprechend dem Schockraum in der Traumatologie liegen so das notwendige personelle Know-How sowie das technische Equipment in unmittelbar örtlicher Nähe zusammen. Ziel dieser Arbeit ist es, den Effekt eines Stroke-Rooms, bestehend aus Vorankündigung durch den Rettungsdienst mit interdisziplinärem Rendezvous im CT, Point-of-Care-Labordiagnostik und mobilem Lysewagen im Gegensatz zum herkömmlichen Konzept, in welchem die Point-of-Care-Diagnostik bereits verankert war, zu zeigen. Es wird davon ausgegangen, dass durch diese Maßnahmenkombination intrahospitale Zeitverluste weiterhin signifikant reduziert werden können.

4 Material und Methoden

Die Homburger Stroke-Room-Studie ist eine prospektive, monozentrische Interventionsstudie, welche in den Jahren 2010 bis 2012 am Universitätsklinikum Homburg (Saar), Klinik für Neurologie, durchgeführt wurde. Eine historische Vergleichsgruppe wurde retrospektiv zwischen Mai 2009 und April 2010 analysiert. Die einzelnen Interventionen wurden bereits ausführlich in Kapitel 2.7. beschrieben.

Das im Rahmen der Point-of-Care-Studie erfolgte positive Votum der saarländischen Ethikkommission wurde bei gleicher Fragestellung auf die Stroke-Room-Studie ausgeweitet.

4.1 Krankenhaus und Einzugsgebiet

Die Datenerhebung erfolgte in der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes. Eine durch die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) zertifizierte überregionale Stroke-Unit mit 12 Betten und einer Intensivstation mit einer Kapazität von acht Betten garantiert an 365 Tagen/24Stunden eine optimale Versorgung von Schlaganfallpatienten.

Das Einzugsgebiet setzt sich größtenteils aus dem Saarpfalz-Kreis zusammen, bestehend aus den Ortschaften Homburg (Saar), Bexbach, Blieskastel, Sankt Ingbert, Gersheim, Kirkel und Mandelbachtal mit einer Einwohnerzahl von insgesamt 148 619 Einwohnern. Es werden aber auch Patienten aus den an Homburg grenzenden Gebieten wie Zweibrücken, Neunkirchen, Schönenberg-Kübelberg oder Bruchmühlbach-Miesau durch den Rettungsdienst eingeliefert. In manchen Fällen werden durchaus auch Patienten aus weiter entfernten Gebieten, oft per Helikopter, zur therapeutischen Intervention gezielt nach Homburg geflogen. In dieser Studie erfolgt die Einteilung des Patientenkollektivs nach Einsatzort im Saarpfalz-Kreis und außerhalb des Saarpfalz-Kreises.



Abbildung 4: Lokalisation des Saarpfalz-Kreises innerhalb des Saarlandes (<http://www.spd-fraktion-saar.de/index.php?id=55>)



Abbildung 5: Gemeinden des Saarpfalz-Kreises (<http://www.spd-fraktion-saar.de/index.php?id=225>)

4.2 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum April 2010 bis August 2012 wurden 151 Patienten in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren hierbei alle stationär behandelten Patienten (1), die im Zeitfenster \leq sechs Stunden (2) per Einweisung durch den Notarzt/Rettungsdienst mit der Verdachtsdiagnose TIA/Insult/Blutung (3) in die neurologische Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes eingeliefert wurden. Um das Stroke-Room-Konzept zu erfüllen, musste die Übergabe an den Stroke-Arzt nach telefonischer Voranmeldung (4) direkt im CCT erfolgen (5). Eine Point-of-Care Labordiagnostik war außer bei CT-morphologisch gesicherter Blutung obligat (6). Patienten, welche Protokollverletzungen aufwiesen oder eine mangelnde Dokumentation der zentralen Parameter, wie der Door-Zeit vorlagen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Eine historische Kontrollgruppe, bestehend aus 109 Patienten, welche zwischen Mai 2009 und April 2010 behandelt wurden, wurde retrospektiv analysiert. Das hierbei zugrunde liegende Patientenkollektiv ist dem Zeitraum der Point-of-Care-Studie entnommen. Es waren dieselben Einschlusskriterien Voraussetzung (1-3, 6), mit dem Unterschied, dass keine telefonische Voranmeldung stattfand und die Übergabe an den Ambulanzzarzt in der neurologischen Notaufnahme erfolgte.

Patienten konnten mehrmals in die Studie aufgenommen werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten. Sekundärtransporte aus anderen Kliniken mit bereits erfolgter zerebraler Bildgebung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten, die nach der Notfalldiagnostik in ein anderes Haus, eine andere Abteilung oder nach Hause entlassen wurden, nicht in der Studie berücksichtigt.

4.3 Datenerhebung – Variablen

Instrumente zur Datenerhebung waren das Patientenverwaltungsprogramm SAP, das Datenverwaltungsprogramm für radiologische Bilder PACS (picture archival and storage system) sowie die originalen beziehungsweise elektronisch gespeicherten Patientenakten. Allgemeine Patientendaten, Daten des Notarzteinsatzprotokolls, den im PACS gespeicherten DICOM-Daten (digital imaging and communications in medicine) zur Erfassung des Zeitpunktes der Bildgebung, den Ausdrucken der Point-of-Care-Labordiagnostik, der Outcome-Bogen zur Qualitätssicherung (siehe Anhang 1) sowie der endgültige Arztbrief wurden analysiert und in einem gesonderten Bogen dokumentiert (siehe Anhang 2).

Die einzelnen Patientendaten wurden bei Aufnahme pseudonymisiert und anschließend anonymisiert ausgewertet.

4.3.1 Prähospitalzeit

Die Prähospitalzeit ergibt sich aus dem Zeitraum zwischen Symptomstart und Absetzen des Notrufes, entsprechend „Alarm“ im Notarzteinsatzprotokoll, sowie aus dem Zeitraum zwischen Alarm und der im Protokoll dokumentierten „Übergabe“ an den behandelnden Arzt in der neurologischen Klinik. Diese entspricht der „Door-Zeit“.

Bei unklarem Zeitfenster im Rahmen von sicher weniger als sechs Stunden vor der Door-Zeit (siehe Ausschlusskriterium 2) wurde der frühest mögliche Zeitpunkt des Symptomstarts gewählt. Der Patient wurde beispielsweise um 15:00 Uhr zuletzt gesund gesehen und um 17:00 Uhr mit neurologischem Defizit aufgefunden (Symptomstart = 15:00 Uhr). Sogenannte „wake-up“ – Strokes, bei welchen das Zeitfenster nicht eingeschränkt werden konnte, wurden dagegen von der Studie ausgeschlossen.

4.3.2 Voranmeldung

Eine telefonische Voranmeldung war dann gegeben, wenn der Aufnahmezeitpunkt des Patienten im SAP vor Eintreffen des Patienten in der Klinik war (entsprechend vor *Übergabe* im Notarzteinsatzprotokoll). In wenigen Fällen konnte ein Patient aus zeitlichen Gründen nicht mehr vor Ankunft eingegeben werden. In diesem Fall wurde zur Anmeldung des CCTs ein Pseudonym mit dem Namen „Stroke1“ verwendet. Die üblichen Prozesse waren dadurch unbeeinflusst.

4.3.3 Point-of-Care-Labordiagnostik

Geräte zur Messung der für die Therapieentscheidung notwendigen Laborparameter wurden im Kontrollraum des CTs installiert und vom behandelnden Ärzteteam bedient. Zum Einsatz kam zur Analyse des Blutbildes der PochH-100i analyzer (Sysmex, Hamburg, Deutschland),

zur Messung von Werten der klinischen Chemie der Reflotron plus analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) sowie zur Erhebung der Gerinnungsparameter der Hemochron Junior (IST, Edison, New York). Eine regelmäßige Wartung der Geräte war garantiert. Im prospektiven Teil der Studie wurden vom jeweiligen Stroke-Arzt die Voranmeldung und die Durchführung des Stroke-Room-Protokolls direkt erfragt und dokumentiert.

4.3.4 Intrahospitale Prozesse

Die intrahospitalen Prozesse waren die in dieser Studie die primär zu untersuchenden Variablen. Folgende Zeiten wurden analysiert:

- Zeitraum von der Übergabe bis zum Start der CCT-Untersuchung, gemessen mittels Auswertung der DICOM-Daten im PACS-System (*Door-to-CT*)
- Zeitpunkt des Vorliegens der CCT-Bilder (*End-of-CT*)
- Zeitraum von der Übergabe bis zum vollständigen Vorliegen der Point-of-Care Laborwerte (*Door-to-End-of-POC*)
- Zeitpunkt der Therapieentscheidung (*Therapy-Decision*): entspricht dem Zeitpunkt aus gemeinsamen Vorliegen des CCT-Befundes (*End-of-CT*) sowie der Laborergebnisse (*End-of-POC*)
- Zeitraum von der Übergabe bis zur Therapieentscheidung (*Door-to-Therapy-Decision*)
- Zeitraum von der Übergabe bis zum Start der Therapie entsprechend der *Door-to-Needle-Zeit* (DNT)

4.3.5 Therapie

Als therapeutische Intervention ist in dieser Arbeit ausschließlich die kausale Therapie des Schlaganfalls, bestehend aus systemischer beziehungsweise lokaler Lyse und mechanischer Rekanalisation definiert. Folgende Therapiemöglichkeiten stehen hierbei zur Verfügung:

- Keine Therapie
- Systemische Lysetherapie (i.v. Lyse)
- Mechanische Rekanalisation
- Bridging mit systemischer Lysetherapie und anschließend mechanische Rekanalisation
- Lokale Lysetherapie und mechanische Rekanalisation
- Bridging mit systemischer Lysetherapie, lokale Lysetherapie und mechanische Rekanalisation

Die Entscheidung, einem Patienten eine rekanalisierende Therapie zukommen zu lassen wurde durch die Anwendung standardisierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2) getroffen. Zur IVT wurde der Wirkstoff Alteplase (Actilyse®) mit einer Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht (max. 90 mg) verwendet. Hierbei wurden zunächst 10% als Bolus und die verbleibenden 90% als gleichmäßige Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Zeitpunkt des Therapiebeginns bei der IVT bzw. Bridging entsprach dem spätesten Zeitpunkt aus komplettem Vorliegen der Laborergebnisse oder dem Vorliegen des vollständigen CCTs plus drei Minuten als notwendige Zeit zur diagnostischen Beurteilung. In diesem Zeitrahmen wurde die Lyse vorbereitet und der Patient konnte so den Bolus bereits auf dem CT-Tisch erhalten. Bei ausschließlich lokaler Lyse bzw. mechanischer Rekanalisation wurde die erste Aufnahme der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) im PACS mittels DICOM Daten verwendet (Zeitpunkt der Intervention). Die in Homburg (Saar) verwendeten Kathetersysteme waren der Solitare FR Revascularization Device und das Penumbra-System.

4.3.6 Diagnose

Die endgültigen Diagnosen teilten sich auf in TIA, Infarkt, Blutung und sonstige Erkrankungen, entsprechend sogenannter Stroke-Mimics wie zum Beispiel einem Krampfanfall oder einer Hypoglykämie.

Bei einer TIA oder einem ischämischen Infarkt wurde die Ursache der Diagnose weiterhin gemäß der TOAST-Klassifikation (siehe Kapitel 2.3.) unterteilt:

- Makroangiopathie
- Kardiogene Embolie
- Mikroangiopathie
- Unklare Ursache
- Andere gesicherte Ursache
- Konkurrierende Ursachen

4.3.7 Outcome und Krankenhausmortalität

Um das Outcome der Patienten zu beurteilen fanden verschiedene Scores zur Beurteilung der Schlaganfallschwere sowie der Pflegebedürftigkeit Verwendung. Eingesetzt wurde zum einen der NIHSS-Score mit Werten von 0-40 (höhere Werte definieren schwerere neurologische Defizite) und die modifizierte Rankin-Skala mit Werten von 0-6 (0 = keine Symptome, 6 = Tod infolge des Schlaganfalls). Fehlende Werte wurden anhand der intrahospitalen Dokumentation sowie des endgültigen Arztbriefes rekonstruiert und als solche dokumentiert. Eine detaillierte Beschreibung zur Anwendung des NIHSS sowie der

modifizierten Rankin Skala finden sich im Anhang 3 und 4. Des Weiteren wurden auch Zahlen zur Krankenhausmortalität erhoben.

- NIHSS bei Aufnahme, nach therapeutischer Intervention und am Tag drei
- mRS vor dem Ereignis, bei Aufnahme und bei Entlassung

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows, Version 20.0. Auffallende Abweichungen der Daten sowie Unplausibilitäten wurden nachträglich kontrolliert und in einzelnen Fällen rekonstruiert. Vollkommen unplausible Daten wurden von der Studie ausgeschlossen. Trotz großer Sorgfalt in der Datenerhebung kam es aufgrund der Vielzahl der erhobenen Werte gelegentlich zu Datenlücken.

Vergleiche von Häufigkeiten nominaler Variablen wurden mittels Chi²-Test durchgeführt. Ein statistischer Zusammenhang wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen. Unabhängige Stichproben wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Bei Normalverteilung wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Auch hier wurde von einer statistischen Signifikanz ab einem p-Wert $\leq 0,05$ ausgegangen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung und als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl sowie als prozentualer Anteil dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

5.1.1 Einteilung der zu untersuchenden Gruppen

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 260 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 151 Patienten in der Stroke-Room-Gruppe und 109 Patienten in der Kontrollgruppe. Der Stichtag der Gruppeneinteilung war der 26.04.2010 mit der Einführung des Stroke-Handys. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, welche das Stroke-Room-Protokoll erfüllten und keine Dokumentationslücken der primär zu untersuchenden Daten vorlagen. Innerhalb des zu untersuchenden Zeitraumes wurde eine Patientin wiederholt in die Studie aufgenommen.

5.1.2 Demographische Daten

Der Anteil der Frauen betrug in der Stroke-Room-Gruppe 49% und in der Kontrollgruppe 45%. Das Durchschnittsalter der Patienten der Stroke-Room-Gruppe betrug $70 \pm 14,0$ Jahre in einem Bereich von 23-95 Jahren und einem Median von 74 (60-81) Jahren. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein durchschnittliches Alter von 70 ± 13 Jahren bei einem Median von 71 (61-82) Jahren und einer Altersspanne von 37-93 Jahren. Im Gesamtkollektiv zeigte sich das Durchschnittsalter der Frauen mit 73 ± 13 Jahren und einem Median von 76 (67-83) Jahren höher als das der Männer mit einem Mittelwert von 68 ± 13 Jahren und einem Median von 70 (59-77) Jahren. Weder das Alter, noch die Geschlechterverteilung unterschieden sich signifikant in beiden Gruppen.

Tabelle 3: Demographische Daten

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Alter	70 ± 14	70 ± 13	0,76 ¹
Geschlecht			0,52 ²
Männlich	77 (51%)	60 (55%)	
Weiblich	74 (49%)	49 (45%)	

¹Mann-Whitney-U-Test ²Chi-Quadrat-Test

5.1.3 Einzugsgebiet

Bezüglich des Einsatzortes wurden 64 (43%) der Stroke-Room-Patienten und 57 (52,8%) der Kontrollpatienten aus dem Saar-Pfalz-Kreis eingeliefert. Bei insgesamt drei Patienten war eine Zugehörigkeit zum Einsatzort aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich.

5.1.4 Diagnose

Hinsichtlich der endgültig gestellten Diagnosen wiesen acht (5,3%) Patienten der Stroke-Room-Gruppe eine TIA, 102 (67,5%) Patienten einen ischämischen Infarkt und 21 (13,9%) Patienten eine Blutung auf. In der Kontrollgruppe dagegen wurden 19 (17,4%) TIAs, 61 (56,0%) ischämische Infarkte sowie 10 (9,2%) Blutungen diagnostiziert. Weder TIA, Infarkt oder Blutung hatten letztendlich 20 (13,2%) Patienten der Stroke-Room-Gruppe und 19 (17,4%) Patienten der Kontrollgruppe. Auffällig ist der deutlich höhere Anteil an stattgehabten ischämischen Infarkten in der Stroke-Room-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine Verschiebung der TIAs zugunsten der Kontrollgruppe. Prozentual zeichnet sich auch eine höhere Anzahl an Blutungen in der Stroke-Room-Gruppe ab. Diese Unterschiede spiegeln sich auch in einer statistischen Signifikanz wieder.

Tabelle 4: Diagnosen

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Diagnose			0,007 ²
TIA	8 (5,3%)	19 (17,4%)	
Infarkt	102 (67,5%)	61 (56,0%)	
Blutung	21 (13,9%)	10 (9,2%)	
Sonstiges	20 (13,2%)	19 (17,4%)	

²Chi-Quadrat-Test

Bei den insgesamt 190 Patienten mit der Diagnose TIA und ischämischer Insult wurde eine weitere Subklassifikation der Ursachen nach der TOAST-Klassifikation vorgenommen. Die in beiden Gruppen am häufigsten vorkommenden Ursachen für ein ischämisches Geschehen sind die Makroangiopathie sowie kardiogene Embolien. Auffallend häufig erlitten Patienten der Stroke-Room-Gruppe einen Infarkt aufgrund kardiogener Embolien, wohingegen in der Kontrollgruppe die Makroangiopathie als Ursache überwiegt. Mikroangiopathisch bedingte Infarkte spielen dagegen vor allem in der Kontrollgruppe eine Rolle. Diese Inhomogenität der Ätiologie spiegelt sich auch in einer statistischen Signifikanz wieder.

Tabelle 5: Einteilung nach der TOAST-Klassifikation

	Stroke-Room-Gruppe (n = 110)	Kontrollgruppe (n = 80)	p-Wert
TOAST-Klassifikation			0,004 ²
Makroangiopathie	28 (25,5%)	28 (35,0%)	
Kardiogene Embolie	52 (47,3%)	26 (32,5%)	
Mikroangiopathie	5 (4,5%)	13 (16,3%)	
Unklare Ursache	20 (18,2%)	8 (10,0%)	
Andere gesicherte Ursache	3 (2,7%)	0 (0%)	
Konkurrierende Ursache	2 (1,8%)	5 (6,3%)	

²Chi-Quadrat-Test

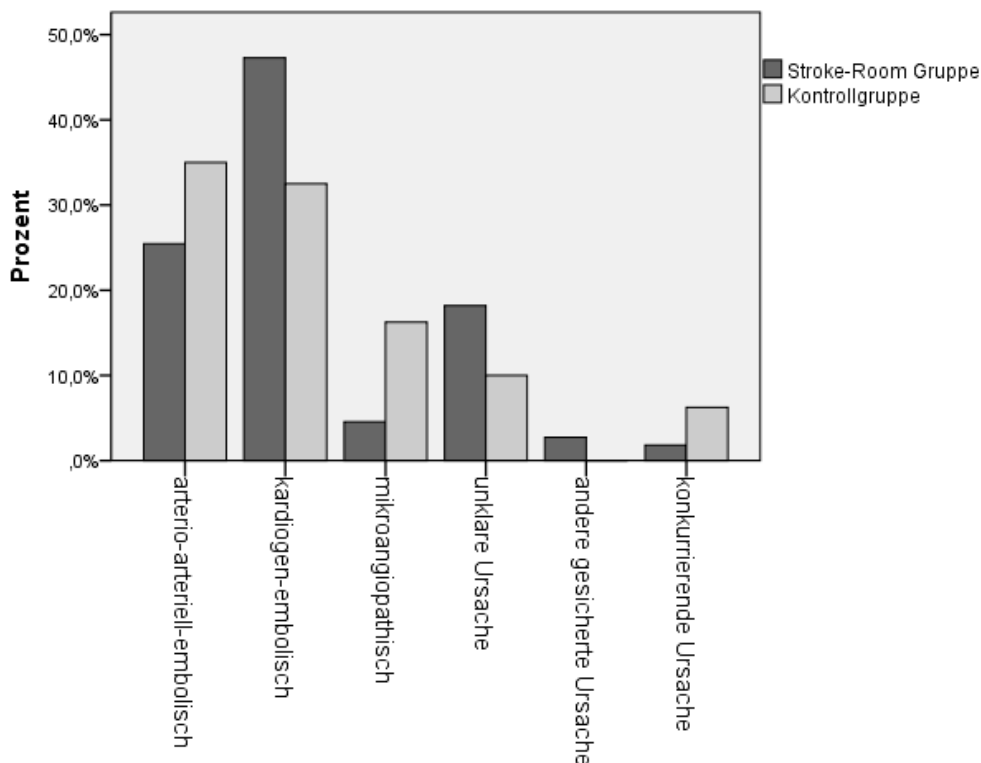


Abbildung 6: Unterscheidung der Schlaganfallätiologie nach der TOAST-Klassifikation

5.1.5 Schweregrad der Erkrankung mittels NIHSS und mRS bei Aufnahme

Bei allen Patienten mit der Diagnose TIA/Insult/Blutung (Stroke-Room n = 131; Kontrolle n = 90) wurden bei Aufnahme und während des stationären Verlaufs regelmäßig klinisch-neurologische Untersuchungen durchgeführt und das Ergebnis nach der NIHSS-Skala sowie der modifizierten Rankin-Skala dokumentiert. Der bei Aufnahme ermittelte Wert der NIHSS-Skala lag in der Stroke-Room-Gruppe im Median bei 10 Punkten mit einem

Interquartilsabstand von 6 - 15 Punkten und in der Kontrollgruppe bei 4 Punkten mit einem Interquartilsabstand von 2 - 9 Punkten.

Der Wert der modifizierten Rankin-Skala lag vor dem Ereignis bei beiden Gruppen im Median bei 0 (0-1) Punkten. Bei Aufnahme zeigte sich die Rankin-Skala in der Stroke-Room-Gruppe im Median bei 4 (3-5) Punkten und in der Kontrollgruppe bei 3 (2-5) Punkten. Die Stroke-Room-Gruppe wies bei Aufnahme sowohl bei der modifizierten Rankin-Skala als auch bei der NIHSS-Skala signifikant schlechtere Werte auf als die Kontrollgruppe, wohingegen der Ausgangswert der beiden Gruppen miteinander vergleichbar war.

Tabelle 6: NIHSS und mRS vor bzw. bei Aufnahme

	Stroke-Room-Gruppe (n = 131)	Kontrollgruppe (n = 90)	p-Wert
Scores			
NIHSS bei Aufnahme	10 (6-15)	4 (2-9)	< 0,0001 ¹
mRS vor Symptomatik	0 (0-1)	0 (0-1)	0,47 ¹
mRS bei Aufnahme	4 (3-5)	3 (2-5)	< 0,0001 ¹

¹Mann-Whitney-U-Test

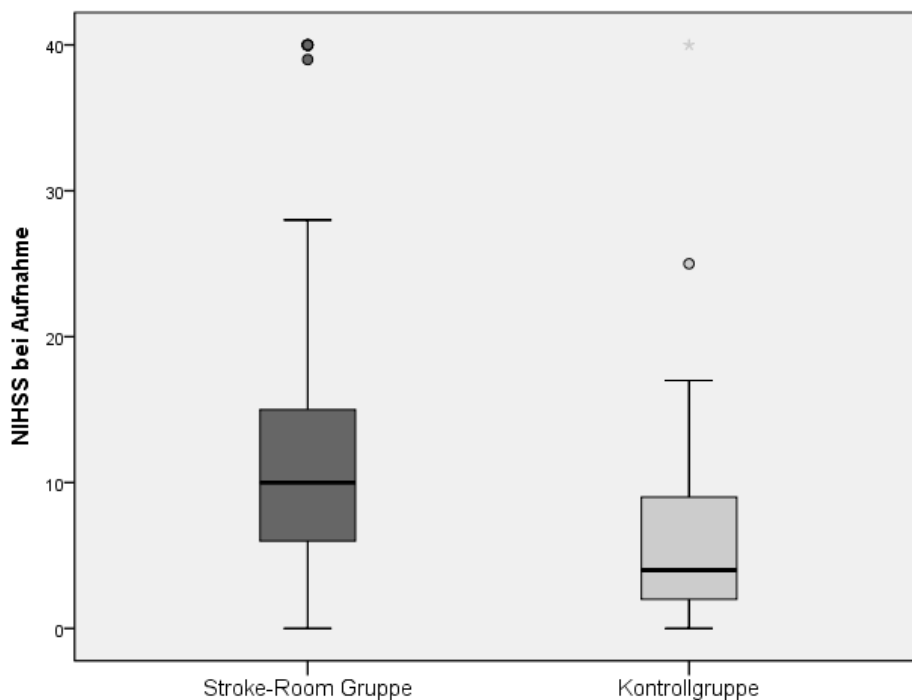


Abbildung 7: Boxplot zur Darstellung der Schlaganfallschwere bei Aufnahme mittels NIHSS (Median)

Das Boxplot-Diagramm der NIHSSkala zeigt deutlich höhere Werte zugunsten der Stroke-Room-Gruppe, was beweisend ist, dass Patienten der Stroke-Room-Gruppe schwerer betroffen waren als Patienten der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 7)

5.1.6 Therapeutische Interventionen

In der Stroke-Room-Gruppe wurde bei insgesamt 79 Patienten (52,3%) eine therapeutische Intervention vorgenommen, wohingegen in der Kontrollgruppe lediglich bei 24 Patienten (22%) eine systemische oder endovaskuläre Therapie erfolgte. Bezogen auf die Anzahl der tatsächlich stattgehabten ischämischen Infarkte der Stroke-Room-Gruppe (n = 102) ergibt sich somit eine Lyserate von 77,4%. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Kontrollgruppe mit einer Infarktanzahl von 61 Patienten eine Lyserate von nur 39,3%.

Eine genaue Aufteilung der verschiedenen therapeutischen Interventionen zeigt Tabelle 7:

Tabelle 7: Aufteilung der Interventionen am Anteil aller durchgeführten Interventionen

	Stroke-Room-Gruppe (n = 79)	Kontrollgruppe (n = 24)	p-Wert
Art der Intervention			0,0036 ²
i.v.-Lyse	33 (41,8%)	21 (87,5%)	
Mech. Rekanalisation	12 (15,2%)	1 (4,2%)	
i.v./i.a./mech. Rekanalisation	10 (12,7%)	1 (4,2%)	
i.v./mech. Rekanalisation	20 (25,3%)	1 (4,2%)	
i.a./mech. Rekanalisation	4 (5,1%)	0 (0%)	
Endovaskuläre Verfahren gesamt	46 (58,2%)	3 (12,5%)	

²Chi-Quadrat-Test

Es stellt sich eine auffällige Verschiebung der Interventionen in Richtung experimenteller endovaskulärer Verfahren mit oder ohne systemischer Lyse zugunsten der Stroke-Room-Gruppe dar. Die mediane NIHSSkala im Gesamtkollektiv, welches eine rekanalisierende Therapie erhielt, lag bei einem Median von 11 (7-15) Punkten. Dabei erhielten Patienten mit leichteren Schlaganfällen und einer NIHSSkala von 4 (2-9) Punkten (Median) keine rekanalisierende Therapie. Eine rein systemische Lysetherapie wurde bei Patienten mit mittelschwer bis schweren Schlaganfällen mit einem Median von 8 (5-11) Punkten angewandt. Auffällig zeigt sich nun, dass die Indikation zu endovaskulären Maßnahmen größtenteils bei Patienten mit einer medianen NIHSSkala von 13 (9-13,5) Punkten gestellt wurde. Abbildung 8 zeigt hierbei den Zusammenhang zwischen Schweregrad des Schlaganfalls und der off-Label-Anwendung experimenteller endovaskulärer Verfahren.

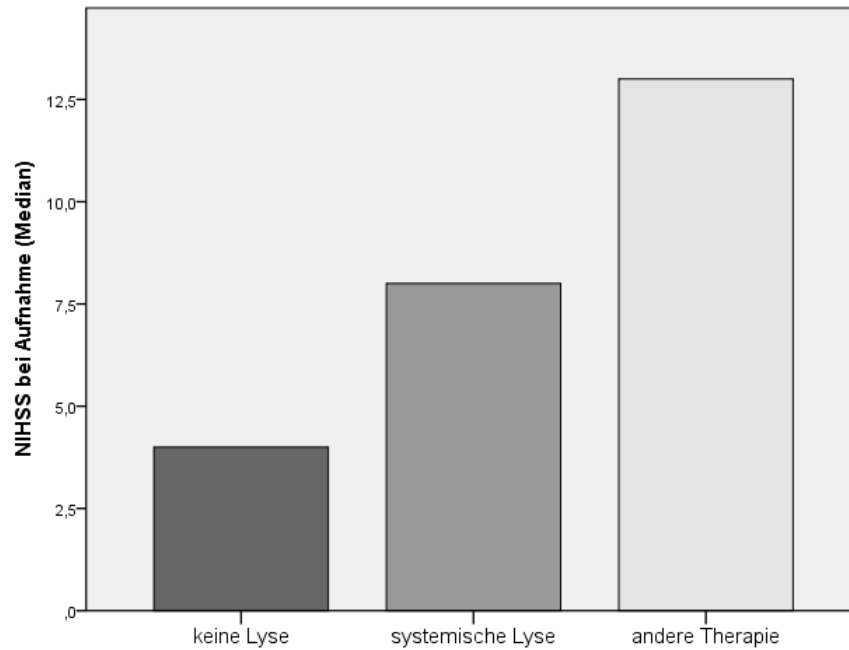


Abbildung 8: Häufigkeit der therapeutischen Interventionen anhand der Schlaganfallschwere mittels NIHSS (Median)

5.2 Prähospitalzeit

Daten der Prähospitalzeit konnten aufgrund unvollständiger Dokumentation der Notarzteinsatzprotokolle nicht in allen Fällen erhoben werden. Trotz dreier fehlender Werte der Symptom-Onset-Zeit aufgrund ungenügend dokumentierter Anamnese war ein Zeitfenster von weniger als 6 Stunden in allen Fällen garantiert.

5.2.1 Symptom-onset-to-Alarm

Tabelle 8: Zeit von Symptomstart bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Symptom-onset-to-Alarm	fehlend: n = 29	fehlend: n = 19	0,77 ¹
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	50,5 ± 63,8	47,3 ± 53,7	
Median mit Interquartilsabstand (min)	24,5 (9– 63,3)	31 (9,5 – 64,3)	
Minimum/Maximum (min)	0 / 302	0 / 283	

¹Mann-Whitney-U-Test

Die Zeit von Beginn der Symptomatik bis zum Auslösen des Alarms durch den Patienten oder die Angehörigen weist mit durchschnittlich 50,5 ± 63,8 Minuten (Stroke-Room) bzw. 47,3 ± 53,7 Minuten (Kontrolle) keinen signifikanten Unterschied auf. Auffallend ist jedoch die sehr hohe Standardabweichung in beiden Gruppen, was auf ein großes Streuungsmaß im Bezug auf die Zeit vom Symptomstart bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes hinweist.

5.2.2 Alarm-to-Door

Tabelle 9: Zeit von der Alarmierung des Rettungsdienstes bis zur Übergabe an den Stroke-Arzt

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Alarm-to-Door	Fehlend: n = 28	Fehlend: n = 17	0,93 ¹
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	42,7 ± 13,0	42,6 ± 13,6	
Median mit Interquartilsabstand (min)	40 (34– 50)	40,0 (35– 49,8)	
Minimum/Maximum (min)	7 / 88	16 / 86	

¹Mann-Whitney-U-Test

Der Einsatz des Rettungsdienstes vom Zeitpunkt der Alarmierung bis zur Übergabe in der Zielklinik ist bei beiden Gruppen mit durchschnittlich 42 ± 13 Minuten und einem Median von 40 Minuten annähernd gleich und weist auch statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Ein auffallend geringer Wert von sieben Minuten wurde bei einem Einsatzort in Homburg auf dem Universitätsgelände als plausibel eingestuft.

5.2.3 Symptom-onset-to-Door

Tabelle 10: Zeit vom Symptombeginn bis zur Übergabe an den Stroke-Arzt in der Zielklinik

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Symptom-onset-to-Door	Fehlend n = 1	Fehlend n = 2	0,49 ¹
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	91,7 ± 63,8	91,0 ± 54,8	
Median mit Interquartilsabstand (min)	70 (50– 110)	76 (50 – 110)	
Minimum/Maximum (min)	28 / 326	22 / 315	

¹Mann-Whitney-U-Test

Hinsichtlich der Zeit von Symptombeginn bis zum Eintreffen zeigt sich ebenfalls eine annähernd homogene Verteilung der beiden Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied. Abbildung 9 stellt die gesamte Prähospitalphase in einem gestapelten Balkendiagramm dar. In Zusammenschau der Ergebnisse lassen sich statistisch wie graphisch nur marginale Unterschiede in der Prähospitalphase zeigen.

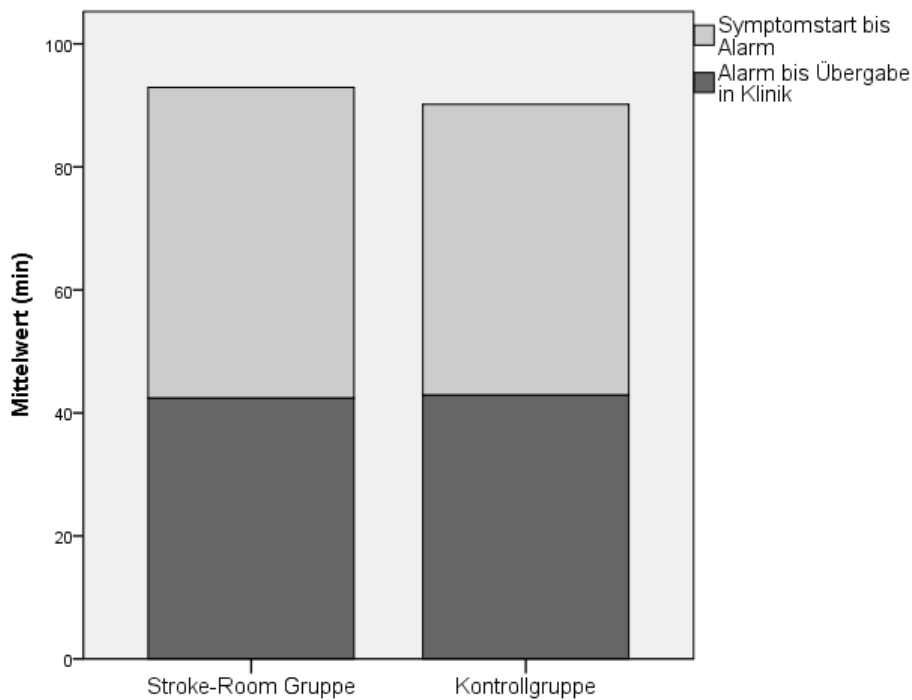


Abbildung 9: Darstellung der Prähospitalzeit nach Zeit bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes und der Zeit der Alarmierung bis zur Ankunft in der Zielklinik

5.3 Intrahospitale Prozesse

5.3.1 Eintreffen in der Zielklinik bis Zeitpunkt der ersten Bildgebung (Door-to-CT)

Je nach Schweregrad der Erkrankung wurden an beiden Lokalisationen (CT vs. Ambulanz) zunächst Notfallversorgungsmaßnahmen ergriffen. Des Weiteren fanden eine zielgerichtete Anamnese und neurologische Untersuchung sowie eine venöse Blutentnahme statt.

Aufgrund der unterschiedlichen Startpunkte der zu untersuchenden Gruppen zeigte sich bei der Zeit vom Eintreffen im Krankenhaus zum Start der Bildgebung ein hoch signifikanter Unterschied beider Gruppen, welcher auch nach Ausschluss der beiden Ausreißer der Kontrollgruppe von je 69 und 130 Minuten nicht an Signifikanz einbüßte ($p < 0,0001$). Die mediane Door-to-CT-Zeit stellte sich in der Stroke-Room-Gruppe mit 9 (4-13) Minuten und in der Kontrollgruppe mit 22 (16-32) Minuten dar. Dieses Ergebnis ist am ehesten auf die geringere Umlagerungszeit sowie den fehlenden intrahospitalen Transport zurückzuführen.

Tabelle 11: Zeitraum von Übergabe bis zur ersten Bildgebung mittels CCT

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Stroke-Room-Gruppe ohne Ausreißer > 60 min	Kontrollgruppe (n = 109)	Kontrollgruppe ohne Ausreißer > 60 min (n = 107)	p-Wert
Door-to-CT				n = 2	< 0,0001 ¹ < 0,0001 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	9,8 ± 6,5	Keine Ausreißer	26,1 ± 15,9	24,7 ± 11,7	
Median mit Interquartilsabstand (min)	9 (4-13)	Keine Ausreißer	22 (16-32)	22 (16– 31)	
Minimum/Maximum (min)	1 / 32	Keine Ausreißer	8 / 130	8 / 54	

¹Mann-Whitney-U-Test ² Mann-Whitney-U-Test ohne Ausreißer > 60 Minuten

5.3.2 Eintreffen in der Zielklinik bis Fertigstellung der Point-of-Care-Diagnostik

Eine Laboranalyse der zur Therapieentscheidung notwendigen Parameter wurde gemäß Protokoll lediglich von Patienten verlangt, welche im CCT keinen Nachweis einer Blutung aufwiesen. Wie schon bei der Door-to-CT-Zeit zeigt sich auch hier ein signifikanter zeitlicher Fortschritt zugunsten der Stroke-Room-Gruppe. Die Zahlen belegen eine im Median deutlich kürzere Zeitspanne von 20 (14-26) Minuten in der Stroke-Room-Gruppe im Vergleich zu 28,5 (21-38,8) Minuten in der Kontrollgruppe. Auch ohne die vier Ausreißer von 61, 63, 76 und 79 Minuten der Kontrollgruppe bleibt die statistische Signifikanz unberührt bestehen.

Tabelle 12: Zeitraum von Übergabe bis Fertigstellung der POC-Labordiagnostik

	Stroke-Room-Gruppe (n = 129)	Stroke-Room-Gruppe ohne Ausreißer > 60 min (n = 129)	Kontrollgruppe (n = 99)	Kontrollgruppe ohne Ausreißer > 60 min (n = 95)	p-Wert
Door-to-End of Laboratory-Analysis				n = 4	< 0,0001 ¹ < 0,0001 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	20,9 ± 9,7	Keine Ausreißer	31,0 ± 13,6	29,4 ± 11,2	
Median mit Interquartilsabstand (min)	20 (14 - 26)	Keine Ausreißer	28,5 (21,0-38,8)	27,5 (21– 37)	
Minimum/Maximum (min)	3,0 / 63,0	Keine Ausreißer	10,0 / 79,0	10,0 / 60,0	

¹Mann-Whitney-U-Test ² Mann-Whitney-U-Test ohne Ausreißer > 60 Minuten

5.3.3 Eintreffen in der Zielklinik bis zur Therapieentscheidung

Der Zeitpunkt der Therapieentscheidung ist definiert als das vollständige Vorliegen der notwendigen Ergebnisse der Bildgebung sowie der Laborergebnisse. Bei Patienten mit CT-morphologisch nachgewiesener Blutung war die Therapieentscheidung gleich der Zeit des

Vorliegens der CT-Bilder. Auch hierbei zeigte sich, im Konsens der vorhergehenden Zeiten, eine signifikante Zeitersparnis in der Stroke-Room-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei die Streuung in beiden Gruppen nach oben hin deutlich größer ist als nach unten. Die mediane Zeit von der Übergabe bis zur Therapieentscheidung in der Stroke-Room-Gruppe beträgt 19 (14-26) Minuten vs. 32 (25-43,5) Minuten in der Kontrollgruppe. In der Stroke-Room-Gruppe fand sich kein Ausreißer mit einer Door-to-Therapy-Decision-Zeit von mehr als 60 Minuten und in der Kontrollgruppe wurde bei lediglich fünf Patienten mehr Zeit zur Therapieentscheidung benötigt.

Tabelle 13: Zeitraum von Übergabe bis zur Therapieentscheidung

	Stroke-Room-Gruppe (n = 151)	Stroke-Room-Gruppe ohne Ausreißer > 60 min	Kontrollgruppe (n = 109)	Kontrollgruppe ohne Ausreißer > 60 min (n = 104)	p-Wert
Door-to-Therapy-Decision				n = 5	< 0,0001 ¹ < 0,0001 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	20,9 ± 8,6	Keine Ausreißer	35,9 ± 16,3	33,6 ± 11,5	
Median mit Interquartilsabstand (min)	19 (14-26)	Keine Ausreißer	32 (25-43,5)	32 (24,3 – 41,8)	
Minimum/Maximum (min)	9,0 / 56,0	Keine Ausreißer	15,0 / 136,0	15,0 / 60,0	

¹Mann-Whitney-U-Test ²Mann-Whitney-U-Test ohne Ausreißer > 60 Minuten

5.3.4 Door-to-Needle-Zeit

Bei der Auswertung der Door-to-Needle-Zeit wurden die Interventionen unterschieden in reine intravenöse Lysetherapie als einzig zugelassene Therapieform und in die experimentellen endovaskulären Verfahren, bestehend aus reiner mechanischer Rekanalisation sowie mechanischer Rekanalisation in Kombination mit systemischer und/oder lokaler Lysetherapie.

5.3.4.1 Door-to-Needle-Zeit bei reiner i.v.-Lyse

Tabelle 14: Zeitraum von Übergabe bis zum Beginn der IVT

	Stroke-Room-Gruppe (n = 33)	Kontrollgruppe (n = 21)	p-Wert
Intravenöse Lysetherapie			0,0001 ¹ < 0,0001 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	23,1 ± 8,3	34,8 ± 10,4	
Median mit Interquartilsabstand (min)	20 (17 – 29,5)	34 (28 – 40,5)	
Minimum/Maximum (min)	12 / 45	18 / 61	

¹Mann-Whitney-U-Test ²T-Test für unverbundene Stichproben (Kontrolle normalverteilt, Stroke-Room nicht normalverteilt)

Eine reine IVT erhielten 33 Patienten der Stroke-Room-Gruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe. Die mediane DNT verhielt sich in der Stroke-Room-Gruppe mit einem Wert von 20 (17 – 29,5) Minuten wesentlich kürzer als in der Kontrollgruppe mit einem Wert von 34 (28 – 40,4) Minuten. Dies spiegelt sich auch in einer statistischen Signifikanz wieder. Die durchschnittliche Zeitersparnis beträgt hierbei 11,7 Minuten. Die Stroke-Room-Gruppe unterschritt die von den Fachgesellschaften empfohlene DNT von < 60 Minuten bei Weitem mit einem Maximalwert von 45 Minuten. Auch die DNT der Kontrollgruppe entsprach den Empfehlungen mit einer Zeit von maximal 61 Minuten.

Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen durch eine in beiden Gruppen auffallende Linksverschiebung eine Tendenz zu kürzeren Door-to-Needle-Zeiten. Dabei dreht sich der Peak in der Stroke-Room-Gruppe um Werte von 15-20 Minuten und in der Kontrollgruppe um Werte von 30-35 Minuten.

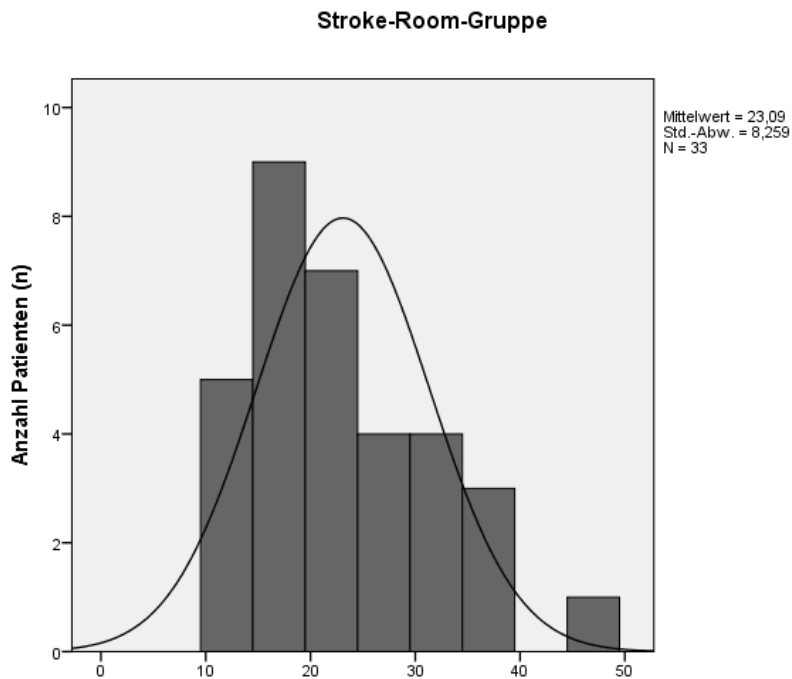


Abbildung 10: Histogramm der DNT der Stroke-Room-Gruppe

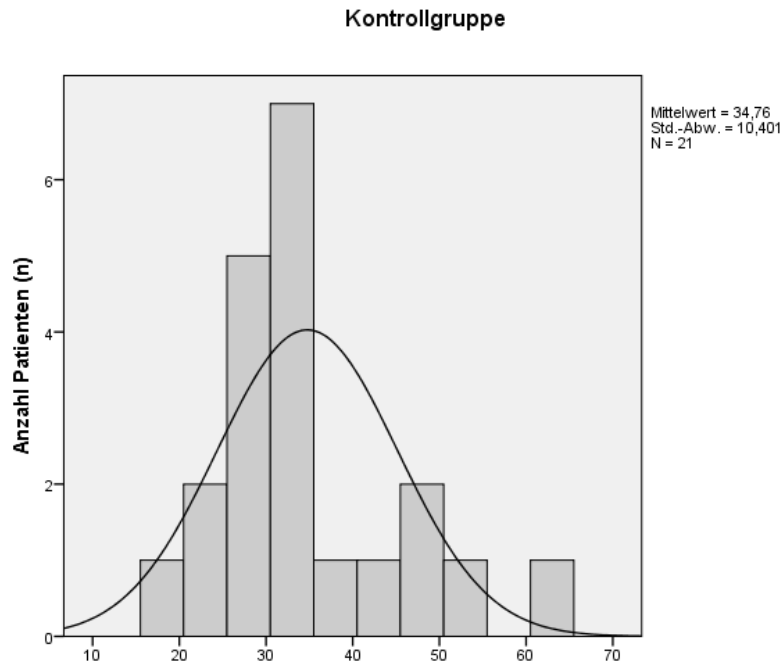


Abbildung 11: Histogramm der DNT der Kontrollgruppe

5.3.4.2 Door-to-Intervention-Zeit bei experimentellen endovaskulären Verfahren

Die Door-to-Intervention-Zeit bei den experimentellen endovaskulären Verfahren war aufgrund der unterschiedlichen und zum Teil geringen Fallzahlen nur mäßig beurteilbar und wies keine statistische Signifikanz auf. Bei ausschließlich endovaskulärer Therapie wurde als Zeitpunkt des Therapiebeginns die erste Aufnahme der digitalen Substraktionsangiographie im PACS mittels DICOM-Daten verwendet. In der Stroke-Room-Gruppe zeigte sich dabei ein mittlerer Wert von $50,3 \pm 41,9$ Minuten und einem Median von 27 (19-80,5) Minuten. In der Kontrollgruppe wurden lediglich drei Patienten interventionell behandelt. Die mediane Door-to-Intervention-Zeit betrug dabei 78 Minuten, bei einem Mittelwert von $98,3 \pm 51,6$ Minuten. Die ausgeprägte Differenz zwischen Median und Mittelwert sowie der großen Standardabweichung ist darauf zurückzuführen, dass bei einem intravenösen Bridging ($n = 30$) der Zeitpunkt des Therapiestarts wesentlich früher eintrat, als bei alleiniger endovaskulärer Therapie ($n = 16$). Auch im Histogramm zeigt sich hierbei in der Stroke-Room-Gruppe eine deutlich sichtbare Linksverschiebung (Abbildung 12). Auf die Anfertigung eines Histogramms der Kontrollgruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

Ergebnisse

Tabelle 15: Zeitraum von Übergabe bis zum Beginn der endovaskulären Therapie

	Stroke-Room-Gruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Endovaskuläre Verfahren gesamt	n = 46	n = 3	0,094 ¹
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	50,3 ± 41,9	98,3 ± 51,6	0,063 ²
Median mit Interquartilsabstand (min)	27 (19 – 80,5)	78	
Minimum/Maximum (min)	12 / 172	60 / 157	
Endovaskuläre Verfahren mit i.v.- Bridging	n = 30	n = 2	/
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	23,7 ± 10,4	69 ± 12,7	
Median mit Interquartilsabstand (min)	22,5 (15,75 – 27)	69	
Minimum/Maximum (min)	12 / 56	60 / 78	
Endovaskuläre Verfahren ohne i.v.- Bridging	n = 16	n = 1	/
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	100,1 ± 31,4	157	
Median mit Interquartilsabstand (min)	94 (77,75 – 123,75)	157	
Minimum/Maximum (min)	54 / 172	157	

¹Mann-Whitney-U-Test ²T-Test für unverbundene Stichproben (Kontrolle normalverteilt, Stroke-Room nicht normalverteilt)

Stroke-Room-Gruppe

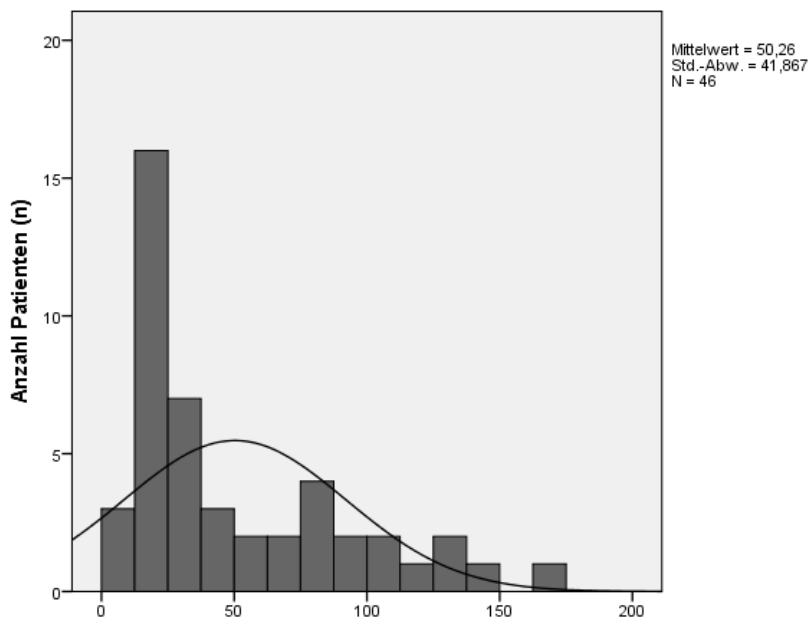


Abbildung 12: Histogramm der Door-to-Intervention-Zeit der Stroke-Room-Gruppe

5.4 Zusammenschau der Prä- und intrahospitalen Prozessqualität

Um zusammenfassend die Prä- und intrahospitale Prozessqualität zu untersuchen, wurden die Parameter des Symptomstarts bis zur Therapieentscheidung sowie bis zum tatsächlichen Start der Therapie analysiert und miteinander verglichen.

5.4.1 Symptom-onset-to-Therapy-Decision

Tabelle 16: Zeitraum vom Symptomstart bis zur Therapieentscheidung im Gesamtkollektiv

	Stroke-Room-Gruppe (n =151)	Kontrollgruppe (n = 109)	p-Wert
Symptom-onset-to-Therapy-Decision	Fehlend: n = 1	Fehlend: n = 2	0,00042 ¹
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	112,6 ± 63,7	127,1 ± 55,2	
Median mit Interquartilsabstand (min)	88,0 (70 – 133,5)	111,0 (87,0 – 154,0)	
Minimum/Maximum (min)	44,0 / 345,0	52,0 / 343,0	

¹Mann-Whitney-U-Test

Es zeigt sich mit einer Symptom-Onset-to-Therapy-Decision-Zeit von durchschnittlich 112,6 ± 63,7 Minuten und einem Median von 88 (70 -133,5) Minuten in der Stroke-Room-Gruppe eine signifikante Zeitersparnis im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer mittleren Zeit von 127,1 ± 55,2 Minuten und einem Median von 111 (87– 154) Minuten. Bei insgesamt 8,7% der Patienten der Stroke-Room-Gruppe konnte die Therapieentscheidung innerhalb 60 Minuten nach Symptomstart gefällt werden und innerhalb 90 Minuten waren es mit 52,7% bereits mehr als die Hälfte. In der Kontrollgruppe war eine Therapieentscheidung innerhalb der ersten Stunde nach Symptomstart bei lediglich 2,8% der Patienten möglich und 27,1% konnten von einer Therapieentscheidung innerhalb der ersten 90 Minuten profitieren. Abbildung 13 zeigt, basierend auf den Mittelwerten der einzelnen Zeitdifferenzen, dass, ausgehend von einer annähernd gleichen Prähospitalzeit, der entscheidende Faktor der frühe Start der Computertomographie mit dem vor Ort liegenden Point-of-Care-Equipment ist. Zu sehen ist jedoch auch die kleinere Differenz aus CT- und POC-Zeit in der Kontrollgruppe, was am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass die Anamnese und klinische Untersuchung bereits in der Notaufnahme durchgeführt wurden und so das ärztliche Personal, sobald das Team im CT angekommen war, sofort die POC-Diagnostik durchführen konnte.

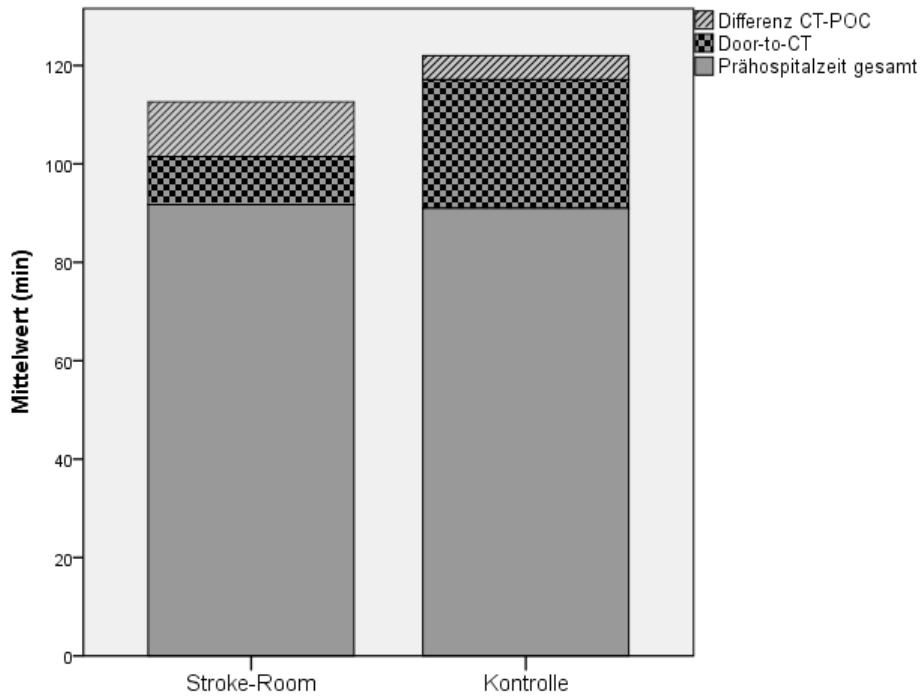


Abbildung 13: Differenzierung des Zeitraumes der Door-to-Therapy-Decision anhand der Prähospitalzeit sowie der intrahospitalen Prozesse

5.4.2 Symptom-onset-to-Needle

Bezüglich der Zeitdifferenz vom Beginn der Symptomatik bis zum Start der Therapie wurden die beiden Gruppen wieder nach rein konventioneller intravenöser Lysetherapie sowie nach den experimentellen endovaskulären Verfahren analysiert.

5.4.2.1 Symptom-onset-to-Needle bei intravenöser Lysetherapie

Tabelle 17: Zeitraum vom Symptomstart bis zum Beginn der IVT

	Stroke-Room-Gruppe (n = 33)	Kontrollgruppe (n = 21)	p-Wert
Symptom-onset-to-Needle			0,024 ¹
i.v. – Lyse			0,066 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	98,5 ± 40,7	118,8 ± 35,3	
Median mit Interquartilsabstand (min)	80 (68,5 – 123)	111 (89– 153)	
Minimum/Maximum (min)	50 / 219	60 / 197	

¹Mann-Whitney-U-Test ²T-Test für unverbundene Stichproben (Kontrolle normalverteilt, Stroke-Room nicht normalverteilt)

Bei reiner IVT betrug die OTT durchschnittlich 98,5 ± 40,7 Minuten in der Stroke-Room-Gruppe und 118,8 ± 35,3 in der Kontrollgruppe. Statistisch zeigte sich hier mittels T-Test bei unverbundenen Stichproben keine Signifikanz. Der durchgeführte nicht parametrische Test (Mann-Whitney-U) zeigte jedoch eine statistisch signifikante Zeitersparnis in der Stroke-Room-Gruppe. Im Median stellte sich mit einer OTT von 80 (68,5-123) Minuten versus 111

(89-153) Minuten eine mediane Zeitersparnis von 31 Minuten dar. 9,1% der Patienten der Stroke-Room-Gruppe erhielten die Lyse innerhalb der ersten Stunde nach Symptomstart, also der „golden hour“, in der Kontrollgruppe waren es lediglich 4,8%. 60,6% der Patienten der Stroke-Room-Gruppe aber lediglich 23,8 % der Patienten der Kontrollgruppe profitierten von einer OTT < 90 Minuten. Sowohl in der Stroke-Room, als auch in der Kontrollgruppe erhielten jeweils > 90% der Patienten die IVT im 3-Stunden-Zeitfenster.

5.4.2.2 Onset-to-Treatment-Zeit bei experimentellen endovaskulären Verfahren

Tabelle 18: Zeitraum vom Symptomstart bis zum Beginn der endovaskulären Therapie

	Stroke-Room-Gruppe (n = 46)	Kontrollgruppe (n = 3)	p-Wert
Symptom-onset-to-Needle			0,27 ¹
interventionell			0,33 ²
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	120,7 ± 59,2	155,7 ± 67,9	
Median mit Interquartilsabstand (min)	92 (72,75 – 159,25)	133 (102– 232)	
Minimum/Maximum (min)	47 / 276	102 / 232	
Endovaskuläre Verfahren mit i.v.- Bridging	n = 30	n = 2	/
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	85,3 ± 27,1	117,5 ± 21,9	
Median mit Interquartilsabstand (min)	79,5 (69,25 – 98)	117,5	
Minimum/Maximum (min)	47 / 160	102 /132	
Endovaskuläre Verfahren ohne i.v.- Bridging	n = 16	n = 1	/
Mittelwert mit Standardabweichung (min)	186,9 ± 43,9	232	
Median mit Interquartilsabstand (min)	180,5 (150,75 – 209,75)	232	
Minimum/Maximum (min)	125 / 276	232	

¹Mann-Whitney-U-Test ² T-Test für unverbundene Stichproben (Kontrolle normalverteilt, Stroke-Room nicht normalverteilt)

Die Ergebnisse der Symptom-onset-to-Needle-Zeit, analysiert nach endovaskulären Verfahren, ergibt mit einem Mittelwert von 120 ± 59,2 Minuten in der Stroke-Room-Gruppe und 155,7 ± 67,9 Minuten in der Kontrollgruppe keine signifikante Zeitersparnis. Im Median fand sich eine OTT von 92 (72,3 -159,3) Minuten versus 133 (102-232) Minuten. Zurückzuführen ist dies auf die deutlich längere Zeitspanne vom Zeitpunkt der Therapieentscheidung bis zum tatsächlichen Start der Therapie. Die OTT der Stroke-Room-Gruppe verteilte sich folgendermaßen: 8,7% < 60 Minuten und 47,8% < 90 Minuten. Insgesamt 82,6% der Patienten erhielten die Therapie im 3-Stunden-Zeitfenster, 15,4% im

4,5 Stunden-Zeitfenster und ein Patient wurde als individueller Heilversuch über das 4,5-Stunden-Zeitfenster hinaus therapiert.

5.5 Intrahospitale Mortalität und Outcomeparameter

In der Stroke-Room-Gruppe zeigte sich mit 15 verstorbenen Patienten eine intrahospitale Mortalitätsrate von 9,9%. Die Todesfälle ereigneten sich bei acht Patienten aufgrund eines ischämischen Infarktes, was eine Mortalität von 7,8% der Gesamtfarkte ausmacht. Sechs der acht Patienten erhielten vor ihrem Tode eine schlaganfallspezifische Therapie. Die restlichen sieben Patienten verstarben aufgrund eines primären Blutungsereignisses (33,3% der Blutungen). Somit ergibt sich eine intrahospitale Mortalität von 7,6% bei Patienten mit schlaganfallspezifischer Therapie. In der Kontrollgruppe ergab sich mit lediglich vier verstorbenen Patienten eine intrahospitale Mortalitätsrate von 3,7%. Je ein Patient verstarb an den Folgen einer TIA und eines Infarktes sowie zwei Patienten an einer primär aufgetretenen Blutung (20% der Blutungsereignisse). Keiner der Patienten erhielt eine schlaganfallspezifische Behandlung. Die kardiogen-embolischen Infarkte wiesen mit einem Auftreten von 5/9 Infarkten (55,5%) die höchste Mortalitätsrate auf.

Zur Einschätzung des Outcomes wurden als Verlaufparameter die NIHSS-Skala sowie die modifizierte Rankin-Skala analysiert. Die Daten wurden erhoben bei Aufnahme, nach Intervention, am dritten Tag sowie bei Entlassung. Tabelle 19 zeigt die Entwicklung der Outcome-Parameter differenziert nach Patienten, welche keine Intervention erhielten und Patienten mit Intervention. Die Skalenwerte wurden als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Es konnte in allen Subgruppen eine rückläufige neurologische Symptomatik verzeichnet werden.

Tabelle 19: Verlauf der Outcomeparameter in Abhängigkeit der Interventionen

Scores	Stroke-Room-Gruppe (n = 131)		Kontrollgruppe (n = 90)	
	Ohne Intervention (n=52)	Mit Intervention (n=79)	Ohne Intervention (n=66)	Mit Intervention (n=24)
NIHSS bei Aufnahme	7 (3-13)	10 (8-16)	3 (1-7)	8 (5-10,75)
NIHSS nach Intervention	/	8 (4-16)	/	7 (3-10,75)
NIHSS Tag 3	4,5 (0,25-10,75)	4,5 (1-12,25)	1 (0-8)	5 (2,25-8)
NIHSS bei Entlassung	4 (0-12,75)	3 (1-11)	1 (0-5)	3 (2-7)
mRS vor Aufnahme	0 (0-1)		0 (0-1)	
mRS bei Aufnahme	4 (2-5)	5 (4-5)	2 (1-4)	4 (3-5)
mRS bei Entlassung	3 (1-5)	3 (1-5)	1 (0-4)	3 (2-4,75)

Ein Vergleich der NIHSS-Werte der Stroke-Room-Gruppe mit der Kontrollgruppe, welche eine rekanalisierende Therapie erhalten haben, unterscheiden sich signifikant im klinischen Verlauf (siehe Tabelle 20). Dies könnte jedoch am ehesten auf die bereits initial bei Aufnahme höheren NIHSS-Werte des Stroke-Room-Kollektivs zurückzuführen sein. Bezüglich der modifizierten Rankin-Skala konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden.

Tabelle 20: Vergleich der Outcomeparameter nach rekanalisierender Therapie

Scores	Stroke-Room-Gruppe (n=79)	Kontrollgruppe (n=24)	p-Wert
NIHSS bei Aufnahme	10 (8-16)	8 (5-10,75)	0,002 ¹
NIHSS nach Intervention	8 (4-16)	7 (3-10,75)	0,049 ²
NIHSS Tag 3	4,5 (1-12,25)	5 (2,25-8)	0,064 ²
NIHSS bei Entlassung	3 (1-11)	3 (2-7)	0,007 ²
mRS bei Aufnahme	5 (4-5)	4 (3-5)	0,241 ²
mRS bei Entlassung	3 (1-5)	3 (2-4,75)	0,413 ²

¹Mann-Whitney-U-Test ²T-Test für unverbundene Stichproben

6 Diskussion

Die intravenöse Lysetherapie innerhalb eines 4,5 Stunden Zeitfensters ist die derzeit einzig zugelassene kausale Therapie des akuten Schlaganfalls [41]. Erst kürzlich konnte erneut durch eine gepoolte Analyse der großen randomisierten Studien zur IVT bewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome von dem Zeitfenster vom Symptomstart bis zum Beginn der Therapie abhängt [56]. Trotz des bewiesenen günstigen Effekts der Lysetherapie erhalten in Deutschland immer noch lediglich 7-10% aller Betroffenen eine kausale Therapie [44, 65]. Hauptausschlussgrund hierfür ist, dass Patienten das Krankenhaus nicht im 3-Stunden-Zeitfenster erreichen [8]. Aber auch intrahospitale Verzögerungen in den Abläufen können zu unnötigen Zeitverlusten führen. Somit müssen alle Glieder der Rettungskette optimiert werden, um eine Therapieverzögerung zu minimieren. Die zugrunde liegende Studie untersuchte den Effekt einer vollständigen Umstrukturierung des Behandlungsmanagements in Form des Stroke-Room-Konzeptes bezüglich der Zeit vom Eintreffen des Patienten bis zur Therapieentscheidung beziehungsweise bis zum Start der Therapie.

6.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 260 Patientin zwischen Mai 2009 und August 2012 in die Studie eingeschlossen. Die Bildung der Untergruppen (Stroke-Room-Gruppe versus Kontrollgruppe) war an die Dynamik der Entwicklung der Schlaganfallversorgung in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums des Saarlandes angepasst. So wurde im Mai 2009 als erster Schritt zunächst ein Nofalllabor mittels Point-of-Care-Geräten im Kontrollraum des CTs installiert und bei allen Patienten mit akutem Schlaganfall vor der Therapieentscheidung durchgeführt. Am 26.04.2010 wurde zusätzlich die Vorankündigung durch den Notarzt an den Dienstarzt der Stroke-Unit über ein spezielles „Stroke-Handy“, initiiert und intensive Schulungen des notärztlichen sowie Rettungsdienstpersonals durchgeführt. Sinn und Zweck dieser speziell an den „Stroke-Arzt“ eingeleiteten Vorankündigung ist ein interdisziplinäres Rendezvous aus Neurologen, Neuroradiologen und Notarzt in der Computertomographie. Als Weg der intrahospitalen Prozessoptimierung wird so die Notfallambulanz umgangen und bietet die Möglichkeit der Bolusgabe von rtPA bereits auf dem CT-Tisch mittels eines mobilen Lysewagens. Aufgrund aktueller Empfehlungen [22, 47] sowie publizierter Studien [1, 68] wurden auch bereits ohne spezielles Stroke-Handy Patienten mit akutem Schlaganfall dem Dienstarzt der Notfallambulanz angekündigt. Dies verzeichnet allgemein die positive Entwicklung und Aufmerksamkeit in der prähospitalen Phase der Schlaganfallversorgung. Jedoch wurden aufgrund des Studienprotokolls diese, bereits vor Existenz des Stroke-Handys, vorangekündigten Patienten laut Protokoll aus der Studie ausgeschlossen. Die Gruppenteilung mit 109 Patienten in der Kontrollgruppe und 151 Patienten in der Stroke-

Room-Gruppe setzte sich aus elf Monaten (Kontrollgruppe) versus 27 Monate (Stroke-Room-Gruppe) zusammen. Auffallend hierbei ist die verhältnismäßig geringe Anzahl der Stroke-Room-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies weist auf eine Steigerungsfähigkeit der Akzeptanz der Vorankündigung mittels Stroke-Handy durch das prähospitalen Personal hin. Stetige und erweiterte Schulungsmaßnahmen wären hierbei von essentieller Bedeutung. Bei jährlich ca. 800-900 behandelten Schlaganfallpatienten in Homburg ist die Beteiligung an der Stroke-Room-Studie sehr gering. Neben der oben genannten ausbaufähigen Akzeptanz ist eine Hauptursache für einen fehlenden Studieneinschluss eine ungenügende Dokumentation der notwendigen Parameter. Auch wurden aufgrund des Studiendesigns Patienten, welche sich selbstständig vorstellten oder aus anderen Kliniken übernommen wurden, nicht eingeschlossen. Weitere Faktoren für einen Studienausschluss sind auch das häufig überschrittene Zeitfenster beziehungsweise die sogenannten „Wake-up-Stroke“.

In beiden Gruppen wurden geringfügig mehr Männer (49% und 45%) als Frauen mit Verdacht auf Schlaganfall eingeliefert. Deutsche und internationale Studien zeigen, dass die Schlaganfallinzidenz bei Männern zwar höher ist, jedoch Frauen aufgrund der höheren Lebenserwartung absolut mehr Schlaganfälle erleiden [53, 69]. Bei einem annähernd gleichen mittleren Alter der Patienten von 70 Jahren ist das Alter der Frauen im Gesamtkollektiv mit durchschnittlich $72,8 \pm 13,2$ Jahren höher, als das der Männer mit $68,1 \pm 12,7$ Jahren. Dies wurde auch in klinisch epidemiologische Studien unterlegt, welche zeigen, dass Frauen zum Zeitpunkt des ersten Schlaganfalls deutlich älter sind als Männer [53].

Jeweils ungefähr die Hälfte der Patienten (43% der Stroke-Room-Gruppe und 52,8% der Kontrollgruppe) wurden durch den Rettungsdienst des Saar-Pfalz-Kreises, in welchem Homburg (Saar) liegt, eingeliefert. Durch die Grenznähe zur Rheinland-Pfalz (siehe Abbildung 4) sowie durch die Monopolstellung als überregionale Stroke-Unit wurden deswegen auch etwa die Hälfte der Patienten durch den Rettungsdienst von außerhalb zugewiesen.

6.1.1 Endgültige Diagnose und Schweregrad der Betroffenheit bei Aufnahme

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden vom Rettungsdienst mit der Verdachtsdiagnose „TIA/Infarkt/Blutung“ in das Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, eingewiesen. Da die Studie das intrahospitale Prozessmanagement untersucht, war es für die Versorgung der Patienten zunächst irrelevant, ob nun tatsächlich ein Schlaganfall oder ein „Stroke Mimic“ vorlag. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Diagnosen Infarkt und Blutung in der Stroke-Room-Gruppe. Die mediane NIHSS-Skala von 10 Punkten in der Stroke-Room-Gruppe

im Gegensatz zu 4 Punkten in der Kontrollgruppe spiegelt auch den Zusammenhang zwischen der schwerwiegenderen Diagnose Schlaganfall und dem Schweregrad der Betroffenheit wieder. Das Ergebnis lässt darauf schließen, dass Notärzte dazu neigen, Patienten mit bedrohlicherer klinischer Symptomatik großzügiger frühzeitig anzukündigen.

6.2 Zeitmanagement

Die Zeit vom Symptomstart bis zum Behandlungsbeginn ließ sich in zwei Spannen aufteilen: Zum einen die ODT als Prähospitalzeit, sowie zum anderen die DNT bzw. die Door-to-Therapy-Decision-Zeit als intrahospitale Zeitspanne. Durch eine Prozessoptimierung an den unterschiedlichen Stellen der Rettungskette konnte hier wertvolle Zeit gewonnen werden.

6.2.1 Prähospitalzeit

In der Vergangenheit wurden bereits mehrere Konzepte zur Beeinflussung der Prähospitalzeit angewandt. So konnte zum Beispiel durch öffentliche Kampagnen das Bewusstsein der Bevölkerung bezüglich möglicher Schlaganfallsymptome und die damit verbundene Notwendigkeit, schnell zu handeln, geschärft werden [9, 39, 61, 62]. Auch Schulungen des Rettungsdienstes zur besseren Einschätzung der Schlaganfallsymptome sowie das Lernen einer zielgerichteten Anamneseführung im Hinblick auf relevante Lysekriterien können wertvolle Minuten einsparen. Außerdem können durch geringen Aufwand essentielle Untersuchungen wie die Messung des Blutzuckerspiegels bereits prähospital erfolgen. Ein weiterer innovativer Ansatz wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, entwickelt: Das Konzept „Bringing the Hospital to the Patient“ mittels einer mobilen Stroke Unit (MSU) verlegt durch das Vorhandensein eines Computertomographen, eines Point-of-Care-Labors sowie einer telemedizinischen Anbindung an das Schlaganfallzentrum die Zeit bis zur Therapieentscheidung bzw. bis zum Therapiebeginn in die präklinische Phase. Somit konnte die mediane Zeit vom Alarm bis zur Therapieentscheidung von 76 (63 – 94) Minuten auf 35 (31 – 39) Minuten verkürzt werden [91]. Im Allgemeinen wird durch die Deutsche Schlaganfallgesellschaft sowie durch internationale Fachgesellschaften eine Voranmeldung durch den Rettungsdienst an das Zielkrankenhaus empfohlen [22, 47]. So können vorbereitende organisatorische Maßnahmen, wie die Bereitstellung des Personals sowie des Computertomographen im Vorfeld erledigt werden. Studien, welche die Voranmeldung alleine [1] oder in Kombination mit weiteren prozessoptimierenden Maßnahmen [58] untersuchten, konnten einen signifikanten Gewinn in Hinblick auf die Door-to-CT-Zeit, die DTN sowie die Lyserate verzeichnen.

Im Rahmen der Homburger Stroke-Room-Studie fand sich eine mediane ODT von 70 (50-110) Minuten in der Stroke-Room-Gruppe bzw. 76 (50 – 110) Minuten in der Kontrollgruppe.

Somit erreichten 41,3% der Stroke-Room-Patienten und 38,3% der Kontrollpatienten innerhalb von 60 Minuten nach Symptomstart die Zielklinik. 89,3 % bzw. 94,4% konnten innerhalb des 3-Stunden Zeitfensters eingeliefert werden. Die in Berlin gemessene ODT bei allen Schlaganfallpatienten mit Auftreten der Symptomatik < 7 Tage lag im Median bei 151 Minuten und lediglich 54% der Patienten konnten innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters eingeliefert werden [71]. Die in den USA gebildete Vereinigung „Get with the Guidelines (GWTG)“ zeigte bei einem Kollektiv aus > 12 000 lysierten Patienten eine erfreulich kurze mittlere ODT von 56 Minuten. 64,7% der Patienten erreichten dabei das Krankenhaus innerhalb von 60 Minuten und 99,2% innerhalb des 3-Stunden Zeitfensters [78]. Dabei wurde auch ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere des Schlaganfalls und der ODT erfasst [78]. Die Homburger Prähospitalzeit reduzierte sich im Vergleich der beiden Gruppen und somit im Zeitverlauf von 2009 bis 2012 nicht signifikant ($p = 0,93$), was auf eine fehlende Dynamik in diesem Bereich hinweist. Mit einer medianen OAT (Symptom-Onset-to-Alarm-Zeit) von 25,5 (9-63) Minuten in der Stroke-Room-Gruppe und 31 (9,5 – 64) Minuten in der Kontrollgruppe könnten in der Zukunft, wie bereits erwähnt, bevölkerungsorientierte Werbekampagnen zu einer Verkürzung der Prähospitalzeit beitragen.

6.2.2 Intrahospitale Prozesse bis zur Therapieentscheidung

Die Ergebnisse der Homburger Stroke-Room-Studie zeigen, dass durch eine grundsätzliche Umstrukturierung prä- und intrahospitaler Prozesse eine signifikante Verringerung der DNT und einer damit verbundenen Steigerung der Lyserate bei Infarktpatienten erreicht werden kann. Die Methoden sind dabei weder kosten- noch personalaufwändiger als beim herkömmlichen Modell. Eine der wichtigsten Neuerungen ist die Kombination aus Voranmeldung durch den Rettungsdienst und das daraus resultierende interdisziplinäre Rendezvous im CT. Durch fehlende Latenzzeit aufgrund Triagemassnahmen in der Notaufnahme und minimierte Umlagerungsprozeduren konnte die Zeit bis zur Bildgebung von im Median 22 (IQR 16-32) Minuten auf 9 (IQR 4-13) Minuten um mehr als die Hälfte reduziert werden ($p < 0,0001$). Schulungen der Notärzte und des Rettungsdienstes des Saarpfalz-Kreises beinhalteten eine zielführende Anamnese und klinische Untersuchung im Hinblick auf mögliche Lysekandidaten, um so ohne weiteren Zeitverlust eine strukturierte Übergabe an das Stroke-Team sicherzustellen. Eine große Interventionsstudie des Massachusetts General Hospitals ($n = 2595$) konnte durch verschiedene von der American Heart Association empfohlenen Maßnahmen, unter anderem der Voranmeldung an das Zielkrankenhaus, ihre Door-to-CT-Zeiten von Patienten im 3-Stunden-Zeitfenster im Median von 38 Minuten auf 24 Minuten verbessern ($p < 0,001$). Die im Verhältnis mehr als doppelt so lange Zeitdifferenz zu unserem Zentrum ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Übergabe in Massachusetts nicht direkt im CT stattfand. Eine aktuelle Hamburger Studie

konnte diesbezüglich zeigen, dass sich allein durch die direkte Umlagerung der Schlaganfallpatienten von der Rettungsliege auf den CT-Tisch sowie einer damit verbundenen Umstrukturierung der Notfallmaßnahmen (Anamnese, neurologische Untersuchung, Blutentnahme, Messung der Vitalparameter direkt auf dem CT-Tisch) eine Reduktion der durchschnittlichen DNT von 54 auf 34 Minuten erreicht werden konnte. Somit kristallisiert sich das interdisziplinäre Rendezvous am Ort der Bildgebung als essentielle Maßnahme für kurze Door-to-CT-Zeiten heraus. Diese Ansicht wird auch durch die Kollegen des Helsinki University Central Hospitals vertreten [58].

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen, gewisse Laboruntersuchungen im Rahmen einer möglichen thrombolytischen Therapie durchzuführen, um Stroke-Mimics oder Kontraindikationen einer Lysetherapie aufzudecken [22, 47]. Zu diesen Tests gehört die Durchführung einer Gerinnungsdiagnostik (PTT & INR), eines kleinen Blutbildes sowie Werte der klinischen Chemie (γ -Glutamyltransferase, α -Amylase & Blutglukosespiegel). Die Zeit zum Therapiebeginn sollte allerdings nicht durch das Abwarten der Laborergebnisse verzögert werden, außer es gibt Hinweise auf Blutungsstörungen, der Patient ist antikoaguliert oder der Antikoagulationszustand ist unsicher [47]. Um die Zeit zur Therapieentscheidung nicht durch das Warten auf Laborergebnisse hinauszuzögern, wurde in Homburg bereits 2009 ein sogenanntes Point-of-Care-Labor im Kontrollraum des CTs installiert. Die notwendigen Untersuchungen wurden zeitgleich zur Bildgebung durch die behandelnden Ärzte durchgeführt. Durch diese Maßnahme konnte bereits die Zeit bis zur Therapieentscheidung auf die Hälfte reduziert werden (84 ± 26 versus 40 ± 24 Minuten, $p < 0,001$) [92]. In der Homburger Stroke-Room-Studie zeigte sich eine mediane Zeit von der Ankunft des Patienten bis zur Fertigstellung der empfohlenen Labordiagnostik von 20,5 (IQR 15-26) Minuten in der Stroke-Room-Gruppe und 28 (IQR 21-39) Minuten in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Aufgrund dieser Maßnahme konnte ein hohes Maß an Sicherheit erreicht werden, Kontraindikationen zur intravenösen Lysetherapie nicht zu übersehen.

Nach Abschluss aller wichtigen Untersuchungen, entschied sich das behandelnde Ärzteteam für oder gegen eine kausale Intervention. Die mittlere Zeitersparnis von der Ankunft des Patienten bis zur Therapieentscheidung betrug in dieser Studie 15 Minuten ($p < 0,0001$). In der Stroke-Room-Gruppe konnte bereits bei mehr als der Hälfte (53%) der Patienten eine Therapieentscheidung innerhalb der ersten 20 Minuten nach Aufnahme gefällt werden, in der Kontrollgruppe dagegen lediglich bei 9,2%. In allen 151 Fällen der Stroke-Room-Gruppe wurde eine Door-to-Therapy-Decision von < 60 Minuten erreicht, was die von den internationalen Leitlinien geforderte DNT von ≤ 60 Minuten zu 100% möglich macht [47]. Im Hinblick auf die Zeit vom Symptombeginn zur Therapieentscheidung kristallisierte sich

ebenfalls ein signifikanter Zeitgewinn heraus (88 (70 – 133,5) Minuten versus 111 (87 – 154) Minuten, $p=0,00042$). Je früher die Therapieentscheidung gefällt wird, desto mehr Patienten kommen potentiell für eine Intervention in Frage. Der tatsächliche therapeutisch relevante Zeitgewinn wird im Folgenden mittels der Door-to-Needle-Zeiten diskutiert.

6.2.3 Door-to-Needle-Zeiten bei intravenöser Lysetherapie

Ein wesentlicher Prädiktor für den Erfolg einer Thrombolysetherapie ist die Zeit bis zur Therapie. Neben einem verbesserten 3-Monats-Outcome geht eine Verkürzung der DNT um je 15 Minuten mit einer wahrscheinlichen Reduzierung der Sterblichkeit um 5% einher [35]. In einer aktuellen Metaanalyse der großen placebokontrollierten randomisierten Studien zur Thrombolyse (ECASS, ATLANTIS, NINDS, EPITHET) zeigte sich folgende NNT für ein gutes Outcome ($mRS \leq 2$) ausgehend vom Beginn der Symptomatik [56]:

Tabelle 21: NNT in Abhängigkeit des Zeitraums des Therapiestarts

Zeitfenster (min)	Number needed to treat
≤ 270	14
≤ 180	9
≤ 90	4,5

Patienten, die innerhalb eines 90 Minuten Zeitfensters eine revaskularisierende Therapie erhielten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für einen langfristigen Therapieerfolg [56]. Auch konnten die Kollegen der Helsinki-Universität aktuell in einer monozentrischen Studie zeigen, dass bei ultrafrüher Thrombolyse ($OTT \leq 70$ Minuten die Wahrscheinlichkeit für ein günstiges 3-Monats-Outcome ($mRS = 0-2$) höher ist als bei längeren OTT-Zeiten. Vor allem mittelschwer betroffene Patienten ($NIHSS = 7-12$ Punkte) hatten eine 5fach höhere Wahrscheinlichkeit, Patienten mit einem schweren Schlaganfall ($NIHSS \geq 13$ Punkte) eine 3fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein günstiges Outcome [85]. Diese Daten zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Zeitfensters und der Wirksamkeit der Therapie.

Die durchschnittliche DNT bei der intravenösen Lysetherapie liegt in Homburg in beiden Gruppen erfreulicherweise innerhalb der von den Fachgesellschaften geforderten 60 Minuten. Dies ist auf die oben genannten Interventionen zurückzuführen. In der Stroke-Room-Gruppe konnten bei mehr als der Hälfte der Patienten (54,5%) innerhalb der ersten 20 Minuten und bei 97% der Patienten innerhalb von 40 Minuten mit der Lysetherapie begonnen werden. Die maximale DTN lag hierbei bei 45 Minuten. Somit wurde das vorgegebene Zeitfenster von 60 Minuten konsequent unterschritten. Auch die Rechtsschiefe des

Verteilungsdiagramms der Door-to-Needle-Zeiten (Abbildung 10) zeigt eine deutliche Tendenz hinsichtlich zeitnaher Lysen ohne Ausreizung des 3 bzw. 4,5-Stunden Zeitfensters und somit effektivem Personal- und Zeitmanagement.

Der Vergleich mit anderen nationalen und internationalen Konzepten für verbessertes Zeitmanagement und großen Schlaganfallregistern untermauert, dass durch die Einführung oben genannter Maßnahmen eine maximale Zeitersparnis resultiert. Somit ist das Homburger Schlaganfallzentrum hinsichtlich der Prozessqualität durchaus mit weiteren internationalen hochspezialisierten Zentren vergleichbar (siehe Abbildung 14).

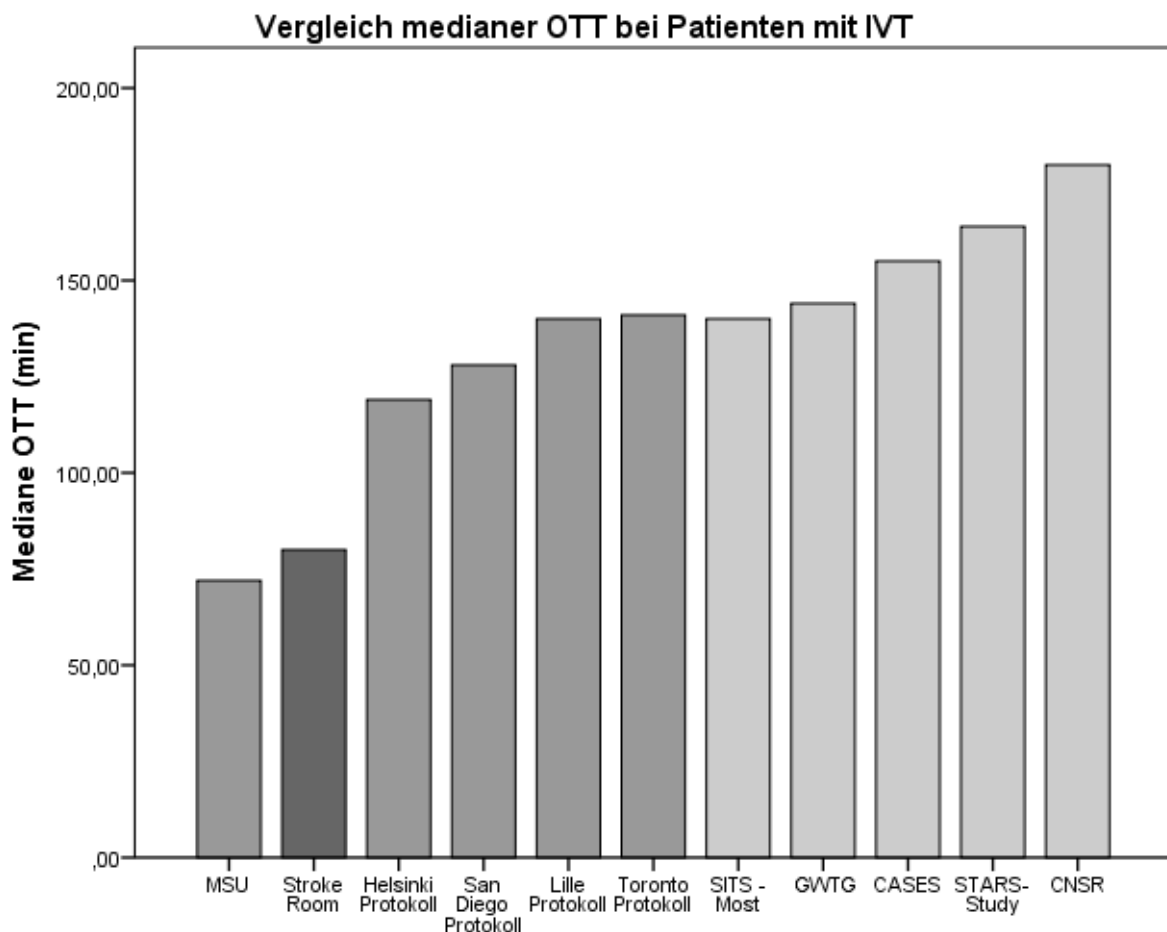


Abbildung 14: CNSR=Chinese National Stroke registry [93]. STARS=Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke [4]. CASES=Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study [45]. SITS-MOST=Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study [90]. GWTG=Get with the Guidelines-Stroke registry [76]. MSU=Mobile Stroke-Unit [91]. Dunkelgrau: Stroke-Room-Kollektiv, mittelgrau: Interventionsstudien, hellgrau: Schlaganfall-Register-Studien (modifiziert nach [33]).

Das dem Homburger Stroke-Room-Konzept am nächsten stehende Modell wurde von den Kollegen in Finnland, Helsinki, in den Jahren 1998 bis 2005 entwickelt [58]. Unterschiede zu dem in Homburg (Saar) angewandten Stroke-Room-Konzept waren die direkte Beurteilung des cCTs durch den Stroke-Arzt, die ausschließliche Durchführung des INR mittels POC-Labor sowie der bereits vor Ankunft des Lysekandidaten vorbereitete rtPA-Bolus im

Gegensatz zum mobilen Lysewagen in Homburg (Saar). Zusätzlich bestand in Norwegen die Möglichkeit, durch nationale medizinische Datenbanken patientenrelevante Informationen wie z.B. Kontraindikationen zur Lysetherapie bereits vor Ankunft abzurufen. Die in Helsinki erreichten Door-to-Needle-Zeiten von im Median 20 (14-32) Minuten (Mittelwert 28 ± 23) konnten nach Umsetzung der notwendigen Interventionen mittlerweile auch an weiteren Schlaganfallzentren annähernd erreicht werden. In Melbourne, Australien, konnte so zum Beispiel die DNT (Mo-Fr. 8-17 Uhr) von 43 (33-59) Minuten im Jahr 2011 auf 25 (19-48) Minuten nach Einführung des Helsinki-Protokolls im Jahr 2012 gesenkt werden [59]. Diese Studie zeigte, dass durch ein standardisiertes Vorgehen im prä- und intrahospitalen Management ubiquitär eine drastische Reduzierung der DNT erreicht werden kann.

Einen guten Überblick gibt auch eine große multizentrische Studie in den USA, ausgehend von der "GWTG - Get with the Guidelines"-Initiative der American Heart Association, welche sich durch hervorragende Dokumentation auszeichnet. Diese zeigte bei 25 504 untersuchten Patienten jedoch lediglich bei einem Viertel eine DNT von ≤ 60 Minuten [35]. Patienten, welche im Zeitfenster ≤ 60 Minuten behandelt wurden, waren durchschnittlich männlich und jünger, unterschieden sich bei Aufnahme jedoch nicht in der Schwere der Erkrankung (ermittelt an der NIHSS). Krankenhäuser mit einer höheren Patienten- und Therapiefrequenz zeigten jedoch ein besseres Zeitmanagement, weswegen diese Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf unsere Studie übertragbar sind. Jedoch ließe sich durch die Initiation oben genannter Maßnahmen auch hier das Prozessmanagement und somit die Door-to-Needle-Zeiten verbessern.

Ein vollkommen anderes Konzept stellt das TEMPIS-Netzwerk dar („Telemedizinisches Projekt zur integrierten Schlaganfallversorgung in der Region Süd-Ost-Bayern“). Basierend auf einer telemedizinischen Anbindung mehrerer ländlich gelegener Kooperationskliniken ohne eigene Neurologie an spezialisierte Schlaganfallzentren, wie das Klinikum Harlaching in München sowie das Universitätsklinikum Regensburg, wurde das Versorgungsungleichgewicht zwischen ländlichen und urbanen Regionen verringert. Die Sicherheit der thrombolytischen Therapie war hierbei mit den international veröffentlichten Studien vergleichbar. Somit konnten nun auch Patienten der ländlichen Bevölkerung nach internationalen Standards therapiert werden [6]. Auch im Rahmen dieses Modells wäre eine Übertragbarkeit des Stroke-Room-Modells möglich, um zusätzlich bessere Door-to-Needle-Zeiten zu erreichen.

Erstaunlicherweise ist aus mehreren Registern ein inverser Zusammenhang zwischen ODT-Zeit und DTN-Zeit bekannt [34, 84]. Diese fehlerhafte Entwicklung basiert wohl auf der

Ansicht, dass bei früherer Aufnahme mehr Zeit innerhalb des 4,5 Stunden Fensters zur Verfügung steht und übergeht dabei den Slogan „time is brain“.

6.2.4 Experimentelle endovaskuläre Verfahren

Da die IVT zur Zeit noch die einzige zugelassene Therapie beim akuten Schlaganfall ist und endovaskuläre Verfahren, bestehend aus mechanischer Rekanalisation mittels Katheterverfahren, lokaler intraarterieller Lyse sowie mit oder ohne intravenöser Bridgingtherapie noch als experimentell anzusehen sind, wurden diese getrennt analysiert. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Kontrollgruppe (n = 3), konnte kein Vergleich vorgenommen werden.

Das Homburger Patientenkollektiv, welches mittels experimenteller endovaskulärer Verfahren therapiert wurde, war mit einem medianen NIHSS von 13 (9-13,5) bei Aufnahme schwerer betroffen als Patienten, welche eine reine IVT erhielten (NIHSS 8 (5-11)). Da die mechanische Thrombektomie ihre Anwendung vor allem bei proximalen Gefäßverschlüssen mit hoher Thrombuslast, wie zum Beispiel Verschlüssen der distalen A. carotis interna oder der A. cerebri media findet, erklärt sich die hierbei zustande kommende höhere NIH-Skala der behandelten Patienten. Die mediane NIHSS in den großen Studien zur interventionellen Therapie lag mit 17-19 Punkten im Median jedoch noch deutlich höher als in unserem Patientenkollektiv [15, 19, 36, 66, 77, 79].

Auch bei mechanisch rekanalisierenden Verfahren spielt das Zeitlimit dieselbe Rolle: Es konnte pro 45 Minuten Zeitverlust eine um 10% geringere Wahrscheinlichkeit für ein gutes 3-Monats-Outcome (mRS \leq 2) detektiert werden [49]. Aufgrund des deutlich höheren geräte- und personaltechnischen Aufwands zeigten sich bei interventioneller Therapie jedoch auch deutlich höhere Door-to-Intervention-Zeiten von durchschnittlich $50,3 \pm 41,9$ Minuten. Die hohe Standardabweichung erklärt sich daraus, dass ein Teil der Patienten bereits auf dem CT-Tisch eine intravenöse Lysetherapie mit rtPA zur Bridging-Therapie erhielt (n = 30/46). Patienten, welche aufgrund von Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie ausschließlich mechanisch rekanalisiert wurden bzw. lediglich eine lokale intraarterielle Lystherapie erhielten, mussten zunächst umgebettet und in den räumlich unmittelbar benachbarten Raum zur interventionellen Katheterangiographie transportiert werden. Des Weiteren musste aufgrund des höheren Aufwandes zusätzlich notwendiges Personal rekrutiert werden. Die hierbei verlorene Zeit spiegelte sich in verlängerten Door-to-Intervention-Zeiten im Vergleich zur Bridgingtherapie (Median 94 vs. 22,5 Minuten) wieder, mit welcher die Zeit bis zur Intervention sinnvoll überbrückt werden konnte. Mit den in Homburg (Saar) angewendeten Kathetersystemen (Solitare FR Revascularization Device und Penumbra-System) konnten erfreulicherweise Rekanalisierungsraten von $> 90\%$ erreicht werden [72]. Im Kollektiv der

IMS III-Studie, welche endovaskuläre Verfahren mit Bridging (n = 434) mit der reinen IVT (n = 222) verglich, war die mittlere OTT mit $122,4 \pm 33,7$ bzw. $121,2 \pm 33,8$ Minuten annähernd gleich [15]. Die in Homburg gemessene durchschnittliche Symptom-onset-to-Intervention-Zeit von $120,7 \pm 59,2$ Minuten war somit vergleichbar, wobei die OTT bei Intervention mit Bridging mit $85,3 \pm 27,1$ Minuten sowie bei reiner IVT mit $98,5 \pm 40,7$ Minuten deutlich kürzer waren. Bei Patienten mit rein interventioneller Therapie, ohne Bridgingmaßnahmen lag die Onset-to-Intervention-Zeit bei $186,9 \pm 43,9$ Minuten. Als Vergleich hierzu kann die SYNTHESIS-Studie (n = 181) herangezogen werden, welche einen Vergleich von rein interventioneller Therapie (mit/ohne intraarterieller Lyse) ohne Bridging mit der IVT verglich [19]. Es konnte hierbei eine mediane OTT von 225 (194-260) erreicht werden. Die geringere OTT in allen Subgruppen in Homburg lässt sich zu einem Teil auch auf das Stroke-Room-Konzept zurückführen. Andere Parameter, wie die die Zeit vom Symptomstart bis zum Alarm, wurden in allen genannten Studien nicht interveniert, weswegen auch hierbei von keinem Einfluss ausgegangen werden kann.

6.3 Outcome und Mortalität

Mit einer intrahospitalen Mortalitätsrate von 9,9% in der Stroke-Room-Gruppe vs. 3,7% in der Kontrollgruppe wird dem Rechnung getragen, dass Patienten der Stroke-Room-Gruppe signifikant schwerer betroffen waren und auch die Diagnosen häufiger in Richtung Infarkt und Blutung verschoben waren als im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Mortalität bei Patienten mit Schlaganfallspezifischer Therapie in der Stroke-Room-Gruppe betrug 7,6%. In einer aktuellen Metaanalyse der ECASS, NINDS, ATLANTIS und EPHITET zeigte sich eine 3-Monatsmortalität bei lysierten Patienten von 13,9% [56]. Da in der Kontrollgruppe keiner der Verstorbenen eine spezifische Therapie erhielt, kann hierzu kein Vergleich angegeben werden.

Bezüglich des Outcomes war in Homburg in allen Subgruppen eine Verbesserung der NIHSS-Skala sowie der modifizierten Rankin-Skala zu verzeichnen (siehe Tabelle 19, Seite 42). Jedoch wurde im Rahmen des Studienkonzeptes mit Blick auf das Prozessmanagement auf ein Follow-up nach 90 Tagen verzichtet, was einen Vergleich mit den großen Studien bezüglich des Outcomes nach Schlaganfall nicht möglich macht.

6.4 Limitationen dieser Studie

Die vorliegende Arbeit weist gewisse Einschränkungen auf. Hierbei ist zunächst die zum Teil retrospektiv durchgeführte Datenauswertung der Kontrollgruppe zu nennen. Zusätzlich fielen während der Datensammlung sowohl in der prospektiven, als auch in der retrospektiven Erhebung zum Teil erhebliche Dokumentationslücken auf. Da Patienten, aufgrund Lücken primär wichtiger Daten (z.B. Zeitangaben, Ausdrucke der POC-Diagnostik) nicht in die Studie

eingeschlossen werden konnten, zeigte sich eine verhältnismäßig geringe Fallzahl für den erfassten Zeitraum. Des Weiteren schien es, trotz Schulungen und Absprache mit dem Rettungsdienst des Saar-Pfalz-Kreises zu einer großzügigeren Voranmeldung schwerer betroffener Patienten zu kommen, als bei leichteren Fällen. Es wurde somit nicht das komplette Schlaganfallkollektiv, welches in Homburg (Saar) behandelt wurde, erfasst. Auch wurden bereits Patienten im Zeitraum der Kontrollgruppe vorangemeldet und somit aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen. Somit ergibt sich ein Bias, da die „bevorzugt“ behandelten Patienten der Kontrollgruppe aus der Studie ausgeschlossen wurden. Auch wird durch die Voranmeldung die Verschiebung der Diagnosen Infarkt/Blutung in Richtung der Stroke-Room-Gruppe und folglich die höhere Lyserate bestimmt. Dennoch kristallisierte sich das Stroke-Room-Konzept als Maßnahmenkombination zur Verkürzung der Door-to-Needle-Zeiten als sehr effektiv heraus, was die Ergebnisse sowie Vergleiche mit internationalen Studien eindeutig belegen. Als Verbesserungsmaßnahme wäre eine intensiviertere Schulung des Rettungsdienstes zur Voranmeldung aller Schlaganfallpatienten sowie eine Eliminierung von Dokumentationslücken erforderlich.

6.5 Fazit

Vor dem Hintergrund der enormen Bedeutung, den Zeitverlust beim akuten Schlaganfall so gering wie möglich zu halten, wurde das Konzept des Stroke-Rooms initiiert. In besonderen Blickpunkt rückt hierbei das Zusammenspiel des Rettungsdienstes/Notarztes mit dem Klinikpersonal. Die Vorankündigung des Patienten mit Übergabe an das Klinikpersonal auf dem CT-Tisch zur sofortigen Bildgebung spielt hierbei die größte Rolle. Nicht zu vernachlässigen sind jedoch auch die bereits in der Point-of-Care-Studie veröffentlichten Ergebnisse aus Homburg, in welcher die Door-to-Therapy-Decision-Zeit um mehr als die Hälfte reduziert werden konnte. Die Homburger Stroke-Room-Studie, wie auch weitere andere nationale und internationale Studien konnten zeigen, dass durch einfache organisatorische und strukturelle Maßnahmen die Door-to-Needle-Zeit signifikant reduziert werden kann. Der geringere Zeitverlust zum Beginn der Lysetherapie mit rt-PA bedeutet für die Patienten ein besseres funktionelles Outcome bei geringerer Letalität. Der Einsatz eines Stroke-Rooms durch etablierte Schlaganfallzentren, aber auch durch weitere in der Schlaganfallbehandlung aktive Krankenhäuser kann somit richtungsweisend für die zukünftige Schlaganfallversorgung sein. Voraussetzung hierzu ist jedoch eine intensive Schulung des gesamten beteiligten Fachpersonals.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Abdullah AR., Smith EE., Biddinger PD., Kalenderian D, Schwamm LH. (2008) Advance Hospital Notification by EMS in Acute Stroke Is Associated with Shorter Door-to-Computed Tomography Time and Increased Likelihood of Administration of Tissue-Plasminogen Activator. *Prehosp Emerg Care* 12:426–431.
- [2] Adams HP., del Zoppo G, Alberts MJ., Bhatt DL., Brass L, Furlan A, Grubb RL., Higashida RT., Jauch EC., Kidwell C, Lyden PD., Morgenstern LB., Qureshi AI., Rosenwasser RH., Scott PA., Wijdicks, E. F. M. (2007) Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 115:e478.
- [3] Adams H, JR., Bendixen B, Kapelle L, Biller J, Love BB., Gordon D, Marsh EE 3rd (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 24:35–41.
- [4] Albers GW., Bates VE., Clark WM., Bell R, Verro P, Hamilton SA. (2000) Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator for Treatment of Acute Stroke. *JAMA* 283:1145–1150.
- [5] Albers GW., Clark WM., Madden KP., Hamilton SA., Davis SM., Donnan GA. (2002) ATLANTIS Trial: Results for Patients Treated Within 3 Hours of Stroke Onset. *Stroke* 33:493–496.
- [6] Audebert HJ., Kukla C, Clarmann von Claranau, S., Kühn J, Vatankhah B, Schenkel J, Ickenstein GW., Haberl RL., Horn M (2005) Telemedicine for safe and extended use of thrombolysis in stroke: the Telemedic Pilot Project for Integrative Stroke Care (TEMPiS) in Bavaria. *Stroke* 36:287–291.
- [7] Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow J (1987) The Natural History of Lacunar Infarction: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 18:545–551.
- [8] Barber PA., Zhang J, Demchuk AM., Hill MD., Buchan AM. (2001) Why are stroke patients excluded from TPA therapy?: An analysis of patient eligibility. *Neurology* 56:1015–1020.

- [9] Barsan W, Brott T, Broderick J, Haley E, Levy D, Marler, JR. (1994) Urgent Therapy for Acute Stroke. Effects of a Stroke Trial on Untreated Patients. *Stroke* 25:2132–2137.
- [10] Belvís R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargó MDolores, Pons J, Coma E, García-Alfranca F, Jiménez-Fàbrega X, Martí-Vilalta JLLuis (2005) Benefits of a prehospital stroke code system. Feasibility and efficacy in the first year of clinical practice in Barcelona, Spain. *Cerebrovasc Dis* 19:96–101.
- [11] Benavente OR., Hart RG., McClure LA., Szychowski JM., Coffey CS., Pearce LA. (2012) Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 367:817–825.
- [12] Berkhemer OA., Fransen PS. S., Beumer D, van den Berg, LA, Lingsma HF., Yoo AJ., Schonewille WJ., Vos JA., Nederkoorn PJ., Wermer MJ. H., van Walderveen MA.A., Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA., Lycklama à Nijeholt, GJ, Boiten J, Brouwer PA., Emmer BJ., Bruijn SF. de, van Dijk LC., Kappelle L, Lo RH., van Dijk EJ., Vries J de, Kort P de, van Rooij WJ., van den Berg, S P, van Hasselt, B. A A M, Aerden LA. M., Dallinga RJ., Visser MC., Bot JC. J., Vroomen PC., Eshghi O, Schreuder, Tobien H C M L, Heijboer RJ. J., Keizer K, Tielbeek AV., den Hertog HM., Gerrits DG., van den Berg-Vos, Renske M, Karas GB., Steyerberg EW., Flach HZwenneke, Marquering HA., Sprengers ME. S., Jenniskens SF. M., Beenen LF. M., van den Berg R, Koudstaal PJ., van Zwam WH., Roos, Yvo B W E M, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ., Majoie, Charles B L M, Dippel DW. J. (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:11–20.
- [13] Boehringer Ingelheim (2013) Fachinformation Actilyse. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000011>. Accessed 28 October 2014.
- [14] BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit (2006) Modifizierte Rankin Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall. <http://info.bqs-online.de/outcome/10n2/Buaw-2002-10n2-qm-03.pdf>. Accessed 3 October 2015.
- [15] Broderick JP., Palesch YY., Demchuk AM., Yeatts SD., Khatri P, Hill MD., Jauch EC., Jovin TG., Yan B, Silver FL., Kummer R von, Molina CA., Demaerschalk BM., Budzik R, Clark WM., Zaidat OO., Malisch TW., Goyal M, Schonewille WJ., Mazighi M, Engelter ST., Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ., Janis LScott, Martin RH., Foster LD., Tomsick TA. (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368:893–903.
- [16] Campbell BC. V., Mitchell PJ., Kleinig TJ., Dewey HM., Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ., Parsons MW., Oxley TJ., Wu TY., Brooks M, Simpson MA., Miteff F, Levi CR.,

- Krause M, Harrington TJ., Faulder KC., Steinfert BS., Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PAlan, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG., Chong W, Chandra RV., Bladin CF., Badve M, Rice H, Villiers L de, Ma H, Desmond PM., Donnan GA., Davis SM. (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372:1009–1018.
- [17] Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A (2007) Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study. *The Lancet* 369:299–305.
- [18] Chevreur K, Durand-Zaleski I, Gouépo A, Fery-Lemonnier E, Hommel M, Woimant F (2013) Cost of stroke in France. *Eur J Neurol* 20:1094–1100.
- [19] Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 368:904–913.
- [20] Clark WM., Wissman S, Albers GW., Jhamandas JH., Madden KP., Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators (1999) Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 282:2019–2026.
- [21] Clavier I, Mommel M, Besson G, Noëlle B, Perret F (1994) Long-term Prognosis of Symptomatic Lacunar Infarcts. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 25:2005–2009.
- [22] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) S1-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-046.html>. Accessed 19 April 2015.
- [23] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) S1-Leitlinie: Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-117.html>. Accessed 19 April 2015.
- [24] Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015) S3 Leitlinie: Schlaganfall: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-133.html>. Accessed 19 April 2015.
- [25] Dietl M, Pohle R, Weingärtner M, Polgar R, Grässel E, Schwab S, Kolominsky-Rabas P (2009) Schlaganfallursache und Pflegebedürftigkeit im Langzeitverlauf. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77:714–719.

- [26] Dietrich M, Walter S, Ragoschke-Schumm A, Helwig S, Levine S, Balucani C, Lesmeister M, Haass A, Liu Y, Lossius H, Fassbender K (2014) Is prehospital treatment of acute stroke too expensive? An economic evaluation based on the first trial. *Cerebrovasc. Dis.* 38:457–463.
- [27] Dohrn M, Köhrmann M (2012) Minimierete Zeitverluste durch optimiertes Management in der Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls. Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutsche Nationalbibliothek.
- [28] EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group (1993) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *The Lancet* 342:1255–1262.
- [29] Easton JD., Saver JL., Albers GW., Alberts MJ., Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS., Higashida RT., Johnston SC., Kidwell CS., Lutsep HL., Miller E, Sacco RL. (2009) Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 40:2276–2293.
- [30] Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE., Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA., Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB., Grittner U, Hartmann A, Mackert B, Endres M, Audebert HJ. (2014) Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:1622–1631.
- [31] Eckstein H, Kühnl A, Berkefeld J, Diel R, Dörfler A, Kopp I, Langhoff R, Lawall H, Ringleb P, Sander D, Storck M S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie extracranieller Carotistenosen. AWMF-Register Nr. 004/028.
- [32] Evers S M A A, Engel G L, Ament A J H A (1997) Cost of Stroke in the Netherlands From a Societal Perspective. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 28:1375–1381.
- [33] Fassbender K, Balucani C, Walter S, Levine SR., Haass A, Grotta J (2013) Streamlining of prehospital stroke management: the golden hour. *The Lancet Neurology* 12:585–596.

- [34] Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matosevic B, Seyfang L, Lang W (2010) Stroke Thrombolysis: Having More Time Translates Into Delayed Therapy: Data From the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 41:2001–2004.
- [35] Fonarow GC., Smith EE., Saver JL., Reeves MJ., Bhatt DL., Grau-Sepulveda MV., Olson DM., Hernandez AF., Peterson ED., Schwamm LH. (2011) Timeliness of Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy in Acute Ischemic Stroke: Patient Characteristics, Hospital Factors, and Outcomes Associated With Door-to-Needle Times Within 60 Minutes. *Circulation* 123:750–758.
- [36] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM., Silver F, Rivera F, for the PROACT Investigators (1999) Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. The PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 282:2003–2011.
- [37] Go AS., Mozaffarian D, Roger VL., Benjamin EJ., Berry JD., Baha MJ., Dai S, Ford ES., Fox CS., Franco S, Fullerton HJ., Gillespie C, Hailpern SM., Heit JA., Howard VJ., Huffman MD., Judd SE., Kissela BM., Kittner SJ., Lackland DT., Lichtman JH., Lisabeth LD., Mackey RH., Magid DJ., Marcus GM., Marelli A, Matchar DB., McGuire DK., Mohler ER., Moy CS., Mussolino ME., Neumar RW., Nichol G, Pandey DK., Paynter NP., Reeves MJ., Sorlie PD., Stein J, Towfighi A, Turan TN., Virani SS., Wong ND., Woo D, Turner MB. (2014) Heart Disease and Stroke Statistics--2014 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 129:28–292.
- [38] Goyal M, Demchuk AM., Menon BK., Eesa M, Rempel JL., Thornton J, Roy D, Jovin TG., Willinsky RA., Sapkota BL., Dowlatshahi D, Frei DF., Kamal NR., Montanera WJ., Poppe AY., Ryckborst KJ., Silver FL., Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OYoung, Baxter BW., Burns PA., Choe H, Heo J, Holmstedt CA., Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL., Shankar J, Sohn S, Swartz RH., Barber PA., Coutts SB., Smith EE., Morrish WF., Weill A, Subramaniam S, Mitha AP., Wong JH., Lowerison MW., Sajobi TT., Hill MD. (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372:1019–1030.
- [39] Grand M, Heiß WD., Mitrenga D, Lechleuthner A (1999) Das Kölner Modell zur Akutversorgung des Schlaganfalls. *Deutsches Ärzteblatt* 96:1117–1122.
- [40] Green T, Mansoor A, Newcommon N, Stephenson C, Stewart E, Hill M (2008) Reliability of Point-of-Care Testing of INR in Acute Stroke. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 35:348–351.

- [41] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR., Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, Kummer R von, Wahlgren N, Toni D (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329.
- [42] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Kummer R von, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P (1998) Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *The Lancet* 352:1245–1251.
- [43] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Kummer R von, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne M, Hennerici M (1995) Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 274:1017–1025.
- [44] Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K (2010) Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol* 37:333–340.
- [45] Hill MD., Buchan AM. (2005) Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal* 172:1307–1312.
- [46] Hossmann K (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol.* 36:557–565.
- [47] Jauch EC., Saver JL., Adams HP., Bruno A, Connors JJ., Demaerschalk BM., Khatri P, McMullan PW., Qureshi AI., Rosenfield K, Scott PA., Summers DR., Wang DZ., Wintermark M, Yonas H (2013) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:870–947.
- [48] Kaplan B, Brint S, Tanabe J, Jacewicz M, Wang XJ., Pulsinelli W (1991) Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 22:1032–1039.
- [49] Khatri P, Yeatts SD., Mazighi M, Broderick JP., Liebeskind DS., Demchuk AM., Amarenco P, Carrozzella J, Spilker J, Foster LD., Goyal M, Hill MD., Palesch YY., Jauch EC., Haley EC., Vagal A, Tomsick TA. (2014) Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 13:567–574.

- [50] Kleindorfer D, Khoury J, Broderick JP., Rademacher E, Woo D, Flaherty ML., Alwell K, Moomaw CJ., Schneider A, Pancioli A, Miller R, Kissela BM. (2009) Temporal trends in public awareness of stroke: warning signs, risk factors, and treatment. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 40:2502–2506.
- [51] Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann P (2001) Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes according to TOAST Criteria. Incidence, Recurrence and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 32:2735–2740.
- [52] Kolominsky-Rabas PL., Heuschmann PU., Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. (2006) Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 37:1179–1183.
- [53] Kolominsky-Rabas PL., Sarti C, Heuschmann PU., Graf C, Siemonsen S, Neundoerfer B, Katalinic A, Lang E, Gassmann K, von Stockert, T. R. (1998) A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany: The Erlangen Stroke Project (ESPro). Incidence and Case Fatality at 1, 3, and 12 Months. *Stroke* 29:2501–2506.
- [54] Kolominsky-Rabas P L., Heuschmann P U. (2002) Incidence, Etiology and Long-Term Prognosis of Stroke. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 12:657–662.
- [55] Kostopoulos P, Walter S, Haass A, Papanagiotou P, Roth C, Yilmaz U, Körner H, Alexandrou M, Viera J, Dabew E, Ziegler K, Schmidt K, Kubulus D, Grunwald I, Schlechtriemen T, Liu Y, Volk T, Reith W, Fassbender K (2012) Mobile stroke unit for diagnosis-based triage of persons with suspected stroke. *Neurology* 78:1849–1852.
- [56] Lees K, Bluhmki E, Kummer E von, Brott T, Toni D, Grotta JC., Albers GW., Kaste M, Marler JR., Hamilton SA., Tilley B, Davis SM., Donnan GA., Hacke W, for the ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet* 375:1695–1703.
- [57] Mast H, Thompson, J. L. P., Lee S, Mohr JP., Sacco RL. (1995) Hypertension and Diabetes Mellitus as Determinants of Multiple Lacunar Infarcts. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 26:30–33.
- [58] Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, Tatlisumak T, Lindsberg PJ., Kaste M (2012) Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology* 79:306–313.

- [59] Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM., Campbell, B. C. V. (2013) Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 81:1071–1076.
- [60] Merino JG., Luby M, Benson RT., Davis LA., Hsia AW., Latour LL., Lynch JK., Warach S (2013) Predictors of acute stroke mimics in 8187 patients referred to a stroke service. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22:e397-403.
- [61] Morgenstern LB., Staub L, Wenyaw C, Wein TH., Bartholomew LK., King M, Felberg RA., Burgin S, Groff J, Hickenbottom SL., Saldin K, Demchuk AM., Kalra A, Dhingra A, Grotta JC. (2002) Improving Delivery of Acute Stroke Therapy. The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 33:160–166.
- [62] Müller-Nordhorn J, Wegscheider K, Nolte CH., Jungehülsing GJ., Rossnagel K, Reich A, Roll S, Villringer A, Willich SN. (2009) Population-Based Intervention to Reduce Prehospital Delays in Patients With Cerebrovascular Events. *Arch Intern Med* 169:1484–1490.
- [63] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (1996) Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke. http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/proceedings/stroke_proceedings/recs-acute.htm. Accessed 28 October 2014.
- [64] Neurologie Wittlich: Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS. <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>. Accessed 16 March 2015.
- [65] Nimptsch U, Mansky T (2012) Trends in acute inpatient stroke care in Germany-an observational study using administrative hospital data from 2005-2010. *Deutsches Ärzteblatt international* 109:885–892.
- [66] Nogueira RG., Lutsep HL., Gupta R, Jovin TG., Albers GW., Walker GA., Liebeskind DS., Smith WS. (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *The Lancet* 380:1231–1240.
- [67] Norris JW., Hachinski VC. (1982) Misdiagnosis of Stroke. *The Lancet* 319:328–331.
- [68] Patel MD., Rose KM., O'Brien EC., Rosamond WD. (2011) Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 42:2263–2268.

- [69] Reeves MJ., Bushnell CD., Howard G, Gargano JWarner, Duncan PW., Lynch G, Khatiwoda A, Lisabeth L (2008) Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology* 7:915–926.
- [70] Rizos T, Herweh C, Jenetzky E, Lichy C, Ringleb PArthur, Hacke W, Veltkamp R (2009) Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 40:3547–3551.
- [71] Rossnagel K, Jungehülsing GJ., Nolte CH., Müller-Nordhorn J, Roll S, Wegscheider K, Villringer A, Willich SN. (2004) Out-of-hospital delays in patients with acute stroke. *Annals of Emergency Medicine* 44:476–483.
- [72] Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C, Fassbender K, Politi M, Körner H, Romann M, Reith W (2010) Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* 41:2559–2567.
- [73] Rothwell PM., Coull AJ., Le Silver, Fairhead JF., Giles MF., Lovelock CE., Redgrave JN.E., Bull LM., Welch SJ.V., Cuthbertson FC., Le Binney, Gutnikov SA., Anslow P, Banning AP., Mant D, Mehta Z (2005) Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *The Lancet* 366:1773–1783.
- [74] Runchey S, McGee S (2010) Does This Patient Have a Hemorrhagic Stroke? Clinical Findings Distinguishing Hemorrhagic Stroke From Ischemic Stroke. *JAMA* 303:2280–2286.
- [75] Saver JL. (2005) Time Is Brain--Quantified. *Stroke* 37:263–266.
- [76] Saver JL., Fonarow GC., Smith EE., Reeves MJ., Grau-Sepulveda MV., Pan W, Olson DM., Hernandez AF., Peterson ED., Schwamm LH. (2013) Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 309:2480–2488.
- [77] Saver JL., Jahan R, Levy EI., Jovin TG., Baxter B, Nogueira RG., Clark W, Budzik R, Zaidat OO. (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *The Lancet* 380:1241–1249.
- [78] Saver JL., Smith EE., Fonarow GC., Reeves MJ., Zhao X, Olson DM., Schwamm LH. (2010) The "Golden Hour" and Acute Brain Ischemia: Presenting Features and Lytic Therapy in >30 000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Stroke Onset. *Stroke* 41:1431–1439.

- [79] Smith WS., Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS., Lutsep HL., Rymer MM., Higashida RT., Starkman S, Gobin Y, Pierre, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39:1205–1212.
- [80] Smith WS., Sung G, Starkman S, Saver JL., Kidwell CS., Gobin YP., Lutsep HL., Nesbit GM., Grobelny T, Rymer MM., Silverman IE., Higashida RT., Budzik RF., Marks MP. (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke A Journal of Cerebral Circulation* 36:1432–1438.
- [81] Statistisches Bundesamt (2012) Todesursachenstatistik 2012. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=90696417&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=4065&p_aid=38244816. Accessed 29 August 2014.
- [82] Steiner T, Bluhmki E, Kaste M, Toni D, Trouillas P, Kummer R von, Hacke W (1998) The ECASS 3-Hour Cohort. Secondary Analysis of ECASS Data by Time Stratification. *Cerebrovasc Dis* 8:198–203.
- [83] Stellungnahme der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) und des Berufsverbands Deutscher Neuroradiologen e. V. (BDNR) (2014) Thrombektomie vs. Thrombolyse: Mehrere neue Studien, aber noch kaum Evidenz. <http://www.dsg-info.de/presse/pressemitteilungen/2-nachrichten/allgemeine-nachrichten/378-thrombektomie-vs-thrombolyse-mehrere-neue-studien-aber-noch-kaum-evidenz.html>. Accessed 24 October 2014.
- [84] Strbian D, Michel P, Ringleb P, Numminen H, Breuer L, Bodenat M, Seiffge DJ., Jung S, Obach V, Weder B, Tiainen M, Eskandari A, Gumbinger C, Gensicke H, Chamorro A, Mattle HP., Engelster ST., Leys D, Kohrmann M, Parkkila A, Hacke W, Tatlisumak T (2013) Relationship Between Onset-to-Door Time and Door-to-Thrombolysis Time: A Pooled Analysis of 10 Dedicated Stroke Centers. *Stroke* 44:2808–2813.
- [85] Strbian D, Soine L, Sairanen T, Hoppola O, Lindsberg PJ., Tatlisumak T, Kaste M (2010) Ultraearly Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Is Associated With Better Outcome and Lower Mortality. *Stroke* 41:712–716.

- [86] The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA Study Group Investigators (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 363:768–774.
- [87] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 333:1581–1587.
- [88] Torres A de, Michahelles A, Hogan B, Güssow U, Eckert B, Michels P, Röther J (2013) Reduktion der Door-to-Needle-Zeit durch Patientenübergabe am CT-Tisch - von der Rettungsliege auf den CT-Tisch. *Akt Neurol* 40:462–464.
- [89] Unal B, Critchley JA., Capewell S (2004) Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 109:1101–1107.
- [90] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA., Grond M, Hacke W, Hennerici MG., Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR., Roine RO., Soenne L, Toni D, Vanhooren G (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 369:275–282.
- [91] Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Keller I, Lesmeister M, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Grunwald I, Schumacher H, Helwig S, Viera J, Körner H, Alexandrou M, Yilmaz U, Ziegler K, Schmidt K, Dabew R, Kubulus D, Liu Y, Volk T, Kronfeld K, Ruckes C, Bertsch T, Reith W, Fassbender K (2012) Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 11:397–404.
- [92] Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Lesmeister M, Grasu M, Grunwald I, Keller I, Helwig S, Becker C, Geisel J, Bertsch T, Kaffiné S, Leingärtner A, Papanagiotou P, Roth C, Liu Y, Reith W, Fassbender K (2011) Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol*. 69:581–586.
- [93] Wang Y, Liao X, Zhao X, Wang DZ., Wang C, Nguyen-Huynh MN., Zhou Y, Liu L, Wang X, Liu G, Li H, Wang Y (2011) Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 42:1658–1664.
- [94] World Health Organization (WHO) Health topics: Stroke, Cerebrovascular accident. http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Accessed 28 August 2014.

[95] World Health Organization (WHO) (2014) The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Accessed 29 August 2014.

[96] You R, McNeil JJ., O'Malley HM., Davis SM., Donnan GA. (1995) Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 45:1483–1487.

8 Publikationen

Ragoschke-Schumm A, Yilmaz U, Kostopoulos P, Lesmeister M, Manitz M, Walter S, Helwig S, Schwindling L, Fousse M, Haass A, Garner D, Körner H, Roumia S, Grunwald I, Nasreldein A, Halmer R, Liu Y, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2015) `Stroke Room`: Diagnosis and Treatment at a Single Location for Rapid Intraarterial Stroke Treatment. *Cerebrovasc Dis.* 40: 251-257.

9 Danksagung

Großer Dank gebührt zu allererst meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Klaus Faßbender für die Bereitstellung des Themas meiner Dissertation, seiner motivierenden, inspirierenden und tatkräftigen Unterstützung im Rahmen unzähliger Gespräche und Treffen. Danke auch, dass Sie so oft auch kurzfristig für Fragen bereitstanden.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Panagiotis Kostopoulos für die geduldige Betreuung während meiner Datenerhebung und die konstruktive Unterstützung bei vielen Ideen.

Ein ganz besonderes Dankeschön auch an Herrn Martin Lesmeister, der jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen bezüglich der Datenerhebung- und Ausarbeitung hatte. Auch danke ich Ihnen für die stetigen Hinweise zur aktuellen Literatur. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm für die wiederholte intensive und akribische Korrektur meiner Arbeit und die damit verbundene konstruktive Kritik.

Danke auch an alle Mitarbeiter der Stroke-Unit des UKS für die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung im Rahmen der Organisation meiner Datenerhebung.

Und zu allerletzt möchte ich natürlich meinen Eltern danken, die mich bis hierher begleitet und unterstützt haben. Danke für die Motivation, die Inspiration und das Lob, das ihr mir immer wieder geschenkt und mir so bei der Realisierung meiner Arbeit geholfen habt.

10 Eidesstattliche Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials hat mir die nachstehend aufgeführte Person in der beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Francisco Barreto (Hilfe bei der Übersetzung der Zusammenfassung)

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere des Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort, Datum

11 Anhang

Anhang 1: Outcomebogen zur Qualitätssicherung (Stroke-Unit, Universitätsklinikum Homburg (Saar))

Neurologischer Befund (NIHSS)	Bei Aufnahme	5-6 Uhr	11-12 Uhr	17-18 Uhr	23-24 Uhr
1a Bewusstsein	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
1b Orientierung	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
1c Befolg v. Aufforderungen	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
2 Blickbeweg.	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
3 Gesichtsfeld	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
4 Facialisparese	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
5 Motorik Arm li	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Motorik Arm re	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6 Motorik Bein li	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Motorik Bein re	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7 Extremitätenataxie	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
8 Sensibilität	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
9 Sprache	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
10 Dysarthrie	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
11 Neglect	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Schluckstörung	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>
Tatsächliche Uhrzeit und Handzeichen					

Neurologischer Befund (NIHSS)	5-6 Uhr	11-12 Uhr	17-18 Uhr	23-24 Uhr
1a Bewusstsein	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
1b Orientierung	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
1c Befolg v. Aufforderungen	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
2 Blickbeweg.	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
3 Gesichtsfeld	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
4 Facialisparese	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
5 Motorik Arm li	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Motorik Arm re	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
6 Motorik Bein li	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Motorik Bein re	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
7 Extremitätenataxie	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
8 Sensibilität	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
9 Sprache	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
10 Dysarthrie	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
11 Neglect	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
Schluckstörung	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>	Ja Nein O <input type="checkbox"/>
Tatsächliche Uhrzeit und Handzeichen				

Stroke – Room – Studie

Daten:

Name:

Geb:

Aufnahme:

Entlassung:

Aufnahme SAP:

Adresse:

Notarztprotokoll:

Symptombeginn:

Call:

0 1 2

Door:

0 1 2

Vermerk zu Zielort:

Diagnostik:

Beginn CCT:

Ende CCT:

Door_CCT:

MRT: Ja / Nein

Ende_MRT:

Beginn_ZL:

Ende_ZL:

Door_ZL:

Beginn POC:

Ende POC:

Door_POC:

INR:

PTT:

BB:

GGT:

GLU:

P-AM:

Diagnose:

TIA

/

Infarkt

/

Blutung

/

sonstiges

TOAST: o arterio-arteriell-embolisch o kardiogen-embolisch
 o mikroangiopathisch o unklare Ursache
 o andere gesicherte Ursache o konkurrierende Ursache

Therapie:

Therapieentscheidung:

Door_TherEntsch:

Lyse: JA / NEIN

Lysetyp: i.v. / i.a. / mechan. Rekanalisation

Start Lyse:

Outcome:

NIH: Tag 1: 0 1 2 nach Lyse: 0 1 2 Tag 3: 0 1 2

Rankin: Aufnahme: 0 1 2 Entlassung: 0 1 2

Barthel: Aufnahme: 0 1 2 Entlassung: 0 1 2

Bemerkungen:

Anhang 3: Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS [64]

Erläuterungen zur neurologischen Befunderhebung nach NIHSS

1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	<p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.</p> <p>(1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.</p> <p>(2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.</p> <p>(3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaf und ohne Reflexe.</p> <p><i>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
1b	Orientierung	<p>Frage nach Monat und Alter</p> <p>(0) beide Fragen richtig beantwortet.</p> <p>(1) eine Frage richtig beantwortet.</p> <p>(2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	Befolgung von Aufforderungen	<p>Aufforderung die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen</p> <p>(0) beide Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(1) eine Aufforderung richtig befolgt.</p> <p>(2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	Blickbewegungen (Oculomotorik)	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder bd. Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Pkt.</i></p> <p>(2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	Gesichtsfeld	<p>(0) keine Einschränkung.</p> <p>(1) partielle Hemianopsie.</p> <p>(2) komplette Hemianopsie.</p> <p>(3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p><i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Pkte.</i></p>
4	Facialisparese	<p>(0) normal.</p> <p>(1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).</p> <p>(2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).</p> <p>(3) vollständig auf einer oder bd. Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten)</p> <p>(1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab.</p> <p>(2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden)</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
6	Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).</p> <p>(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).</p> <p>(2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).</p> <p>(3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.</p> <p>(4) Keine Bewegung.</p> <p><i>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Pkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Pkte.</i></p>
7	Extremitätenataxie	<p>(0) fehlend.</p> <p>(1) in einer Extremität vorhanden.</p> <p>(2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p><i>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Pkte.) gewertet. wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Pkte.) gewertet.</i></p>
8	Sensibilität	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.</p> <p>(1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.</p> <p>(2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	Sprache	<p>(0) normal; keine Aphasie.</p> <p>(1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.</p> <p>(2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im wesentlichen die Kommunikation.</p> <p>(3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	Dysarthrie	<p>(0) Normal.</p> <p>(1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.</p> <p>(2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p><i>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</i></p>
11	Neglect	<p>(0) Keine Abnormalität.</p> <p>(1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.</p> <p>(2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p><i>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i></p>

Anhang 4: Erläuterung zur modifizierten Rankin-Skala [14]

Modifizierte Rankin-Skala zur Qualifizierung des neurologischen Defizits nach Schlaganfall

Schweregrad (Rankin 0)

Neurologisches Defizit:
Kein neurologisches Defizit nachweisbar

Schweregrad (Rankin 1)

Neurologisches Defizit:
Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit

Schweregrad (Rankin 2)

Neurologisches Defizit:
Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie

Schweregrad (Rankin 3)

Neurologisches Defizit:
mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie

Schweregrad (Rankin 4)

Neurologisches Defizit:
schwerer Apoplex, Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie

Schweregrad (Rankin 5)

Neurologisches Defizit:
invalidisierender Apoplex: Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig

Schweregrad (Rankin 6)

Neurologisches Defizit:
Apoplex / tödlicher Ausgang