

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

**Präklinische Diagnostik und Therapie in einer Mobilen Stroke
Unit zur Verkürzung der Zeit bis zur intravenösen Thrombolyse
beim akuten ischämischen Schlaganfall**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von Jannik Brand

geboren am 19.07.1993 in Freiburg im Breisgau

Tag der Promotionsprüfung: 09.09.2020

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

- 1. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Faßbender**
- 2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Reith**

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
1.2	Summary	4
2	Einleitung	6
2.1	Grundlagen zum Krankheitsbild des Schlaganfalls	6
2.1.1	Epidemiologie	6
2.1.2	Definition	6
2.1.3	Risikofaktoren	8
2.1.4	Klassifikation	9
2.1.5	Primärdiagnostik	9
2.1.6	Therapie des ischämischen Schlaganfalls	10
2.2	„Time is brain“ – Herausforderungen in der Schlaganfalltherapie	14
2.2.1	Pathophysiologie	14
2.2.2	Zeit als Einflussfaktor für das Outcome	14
2.2.3	Problematik der niedrigen Behandlungsraten	15
2.2.4	Lösungsansätze zur Verbesserung des Zeitmanagements.....	16
2.3	Konzept der prähospitalen Versorgung bei Schlaganfall	18
2.3.1	Ziele.....	18
2.3.2	Entwicklung von MSU-Programmen.....	19
2.3.3	Personelle Besetzung.....	20
2.3.4	Prähospitale CT-Diagnostik	20
2.3.5	Prähospitales Point-Of-Care-Labor	21
2.3.6	Telemedizinischer Datenaustausch	21
2.3.7	Optimierte Triage	21
2.3.8	Prähospitale intravenöse Thrombolyse	22
2.4	Ziele und Hypothesen der Arbeit	23
3	Methodik	24

3.1	Einzugsgebiet und beteiligte Kliniken	24
3.1	Einschlusskriterien	25
3.2	Ausschlusskriterien	26
3.3	Konzept der Studie	26
3.3.1	Ablauf bei Einsatz der MSU	26
3.3.2	Technische Ausstattung der MSU	27
3.3.3	Ablauf in der Kontrollgruppe	27
3.3.4	Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten	28
3.4	Untersuchungsinstrumente	29
3.4.1	Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS)	29
3.4.2	Die modifizierte Rankin-Skala	30
3.4.3	Die erweiterte FAST-Skala (cl-FAST)	31
3.5	Datensammlung.....	31
3.5.1	Source Data Form (SDF).....	32
3.5.2	Case Report Form (CRF)	32
3.5.3	Definition der Endpunkte und Variablen	33
3.6	Ethik und Überwachung der Studie	36
3.7	Statistische Analyse.....	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Zusammensetzung der Stichprobe	38
4.2	Demografische Daten	39
4.3	Medizinische Daten.....	39
4.3.1	Risikofaktoren	39
4.3.2	Diagnosen.....	39
4.3.3	Distanz zum Einsatzort.....	40
4.3.4	Grad der Behinderung vor dem Schlaganfall	40
4.3.5	Schwere des Schlaganfalls	40
4.4	Endpunkte.....	41

4.4.1	Zeitintervalle	41
4.4.2	Behandlungsraten	43
4.4.3	Klinisches Outcome	43
4.4.4	Komplikationen	44
5	Diskussion	46
5.1	Stichprobe.....	46
5.2	Studiendesign	47
5.3	Zeitmanagement	50
5.3.1	Die Zeitintervalle ab der Alarmierung	50
5.3.2	Die Onset-to-Treatment-Time (OTT) bei IVT	53
5.4	Lyserate	60
5.4.1	Lyserate in der „golden hour“	62
5.5	Mechanische Thrombektomie	62
5.6	Outcome und Komplikationen	64
5.7	Limitationen der Studie	66
5.8	Fazit.....	66
6	Literatur	68
7	Publikationen.....	88
8	Danksagung	88
9	Anhang	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	29
Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala (mRS)	30
Tabelle 3: cl-FAST	31
Tabelle 4: Übersicht über den Inhalt der SDF-Bögen	32
Tabelle 5: Übersicht über den Inhalt der Fallberichtprotokolle (CRF)	32
Tabelle 6: Übersicht über die dokumentierten zeitlichen Variablen in MSU- und Kontrollgruppe.	33
Tabelle 7: Demografische und medizinische Daten der Studienpopulation	40
Tabelle 8: Endpunkte	44
Tabelle 9: Sicherheits-Endpunkte	45
Tabelle 10: Vergleich der Zeitintervalle Alarmierung bis CT, Alarmierung bis IVT und Symptombeginn bis IVT in den MSU-Studien	53
Tabelle 11: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung des MSU- und des konservativen Konzepts.	19
Abbildung 2: Übersicht über aktive und in Planung befindliche MSU-Programme weltweit.....	20
Abbildung 3: Einzugsgebiete der Studie und beteiligte Kliniken.	25
Abbildung 4: Flusschema mit Ursachen für den Studienausschluss.	38
Abbildung 5: Säulendiagramm zur Gegenüberstellung der Zeitintervalle in MSU- und Kontrollgruppe	43
Abbildung 6: Vergleich der Zeitintervalle Alarmierung bis CT in den MSU-Studien....	51
Abbildung 7: Vergleich der Zeitintervalle Alarmierung bis IVT und Alarmierung bis CT in den MSU-Studien	52
Abbildung 8: Säulendiagramm zur Zusammensetzung der Onset-to-Treatment-Time .	54
Abbildung 9: Vergleich der Onset-to-Treatment-Time in den MSU-Studien.....	55
Abbildung 10: Vergleich der medianen Onset-to-Treatment-Time in großen Schlaganfall-Registerstudien und Interventionsstudien	60
Abbildung 11: Rohdatenprotokoll.....	89
Abbildung 12: Fallberichtprotokoll.....	93
Abbildung 13: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	97

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AHA	American Heart Association
AIS	Akuter ischämischer Schlaganfall
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASCOD	Arteriosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other causes, Dissection
BEST-MSU	Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit
cCT	craniale Computertomographie
clFAST	consciousness-leg-Face-Arm-Speech-Time
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CPSS	Cincinnati Prohospital Stroke Scale
CRF	Case Report Form
CSC	Comprehensive Stroke Center
CTA	CT-Angiographie
DWI	Diffusion weighted imaging
DSG	Deutsche Schlaganfallgesellschaft
EAN	European Academy of Neurology
EKG	Elektrokardiographie
EMS	Emergency medical services
ESO	European Stroke Organisation
GWTG-S	Get with the guidelines-stroke
IAT	Intra-arterial therapy
ICB	Intrazerebrale Blutung
ILS	Integrierte Leitstelle Saarland
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range
IVT	Intravenöse Thrombolyse

IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAMS	Los Angeles Motor Scale
LVO	Large Vessel Occlusion
M1	1. Segment der Arteria cerebri media
M2	2. Segment der Arteria cerebri media
MRA	MR-Angiographie
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MSTU	Mobile Stroke Treatment Unit
MSU	Mobile Stroke Unit
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Skala
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNT	Number-Needed-to-Treat
NVZ	Neurovaskuläres Zentrum
OR	Odds Ratio
OTT	Onset-to-treatment-time
PHANTOM-S	Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke
PHAST	Pre-Hospital Acute Stroke Treatment
POC	Point of care
PSC	Primary Stroke Center
PWI	Perfusion weighted imaging
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
RSU	Regionale Stroke Unit
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	Subarachnoidalblutung
SDF	Source Data Form
SOP	Standard Operating Procedure
STEMO	Stroke Emergency Mobile

TCD	Transcranielle Duplexsonographie
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
ZRF	Zweckverband für Rettungsdienst- und Feuerwehralarmierung Saar
γ -GT	γ -Glutamyltransferase

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Schlaganfälle haben durch den stetigen Anstieg der Inzidenz in westlichen Ländern enorme Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität. Zudem stellen sie die Gesundheitssysteme durch die Verursachung hoher Kosten vor große Herausforderungen, sodass die Optimierung der Abläufe in der Schlaganfalltherapie mithilfe innovativer Ansätze zu einem wichtigen Forschungsgebiet geworden ist. Als wichtige ursächliche Therapieform des akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS) hat sich die intravenöse Thrombolyse (IVT) etabliert, welche eine Wiedereröffnung des stenosierten Hirngefäßes zum Ziel hat und für die in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien ein klinischer Nutzen innerhalb einer Zeitfensters von 4,5 Stunden nachgewiesen werden konnte. Als Ergänzung zur IVT gewinnt außerdem zunehmend die interventionelle Katheter-Thrombektomie an Bedeutung, die bei sogenannten Large Vessel Occlusions (LVO) in spezialisierten neurovaskulären Zentren zum Einsatz kommt. Für das funktionelle Outcome nach einem AIS spielt vor allem die Dauer bis zur rekanalisierenden Therapie eine herausragende Rolle, denn mit jeder Minute droht weiteres Hirngewebe abzusterben. Aus diesem Grund kommt dem Zeitmanagement in der Schlaganfallversorgung eine große Bedeutung zu („time is brain“). Angesichts der nachgewiesenen, hohen Effektivität erhalten jedoch nach wie vor zu wenige Patienten Zugang zu diesen Therapieformen, besonders in ländlichen Regionen liegt eine Unterversorgung dieser Patientengruppe vor. Die Ursache hierfür sind vor allem Verzögerungen in der Prähospitalphase mit der Folge, dass Patienten die Klinik nicht rechtzeitig für eine kausale Therapie erreichen.

Eine Mobile Stroke Unit (MSU) ist eine auf die Versorgung von Schlaganfallpatienten spezialisierte, mit einem Rettungsassistenten, Neurologen und Radiologen besetzte Rettungsambulanz, mit der die wesentlichen diagnostischen Schritte (multimodale CT-Bildgebung, Point-Of-Care (POC)-Laboranalyse) in die präklinische Phase vorverlegt werden. Damit kann die Indikation zur IVT leitlinienkonform, nach Ausschluss einer Hirnblutung in der Bildgebung, gestellt werden und die Therapie gegebenenfalls bereits am Einsatzort eingeleitet werden. Das Konzept zielt vor allem darauf ab, das Zeitmanagement zu optimieren, die IVT-Rate im vorgeschriebenen Zeitfenster zu erhöhen und letztlich auch das funktionelle Outcome zu verbessern. Zudem kann eine sichere, Diagnose-basierte Triage entweder in eine regionale Stroke Unit (RSU) oder ein neurovaskuläres Zentrum (NVZ) erfolgen.

Material und Methoden: In die prospektive, randomisiert-kontrollierte Studie wurden in einem Zeitraum vom 15. Juni 2015 bis zum 15. November 2017 116 Patienten eingeschlossen, davon 63 Patienten in die Interventionsgruppe (MSU-Gruppe) und 53 Patienten in die Kontrollgruppe. Die Einschlusskriterien der Studie waren Alter ≥ 18 Jahre, ≥ 1 Symptom eines akuten Schlaganfalls nach cFAST, Zeitfenster ≤ 8 Stunden zwischen Symptombeginn und Absetzen des Notrufs oder „Wake Up-

Stroke“ und schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme. Die Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, Intensivpflichtigkeit, bekannte Kontrastmittelallergie, chronische Niereninsuffizienz, vorbestehende schwere oder finale Erkrankung und Nichtverfügbarkeit einer vaskulären Bildgebung. Die Studie wurde in zwei separaten Einzugsgebieten von größtenteils ländlicher Struktur durchgeführt und erforderte eine Kooperation mehrerer Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen mit Stroke Unit im Saarland, darunter 2 neurovaskuläre Zentren und 8 regionale Stroke Units. Die Intervention wurde in das konventionelle Rettungssystem integriert und erfolgte randomisiert in Wochenblöcken mit abwechselnd MSU-basiertem und optimiertem konventionellem Management. Das MSU-basierte Management umfasste neben Anamnese und klinischer Untersuchung eine multimodale CT-Bildgebung, POC-Laboranalyse und gegebenenfalls eine Kommunikation mit der Klinik über ein Telemedizinssystem. Bei vorliegender Indikation für eine IVT wurde diese am Einsatzort begonnen und der Patient je nach Diagnose in eine geeignete Klinik gebracht. In den Kontrollwochen fand nach Etablierung eines Triage-Algorithmus und umfassender Schulungsprogramme eine konventionelle Versorgung der Patienten mit Notarzt und Rettungsdienst nach gängigen Standards statt. Klinische Follow-Up-Untersuchungen wurden nach 7 und nach 90 Tagen durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie war die Genauigkeit der Triageentscheidung hinsichtlich der geeigneten Zielklinik, sekundäre Endpunkte die Zeitintervalle von der Alarmierung bis zum Ende der Bildgebung und bis zur Einleitung der IVT, die IVT-Rate und das funktionelle Outcome anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) nach 90 Tagen.

Ergebnisse: Die mittlere Dauer des Zeitintervalls von der Alarmierung der MSU beziehungsweise des Notarztes bis zur nativen Bildgebung betrug in der MSU-Gruppe $39,3 \pm 7,8$ Minuten gegenüber 80 ± 40 Minuten in der Kontrollgruppe und war damit signifikant kürzer ($p < 0,0001$). Ähnliches gilt für die mittlere Dauer bis zur ersten vaskulären Bildgebung (MSU-Gruppe: $47,8 \pm 8,8$ Minuten, Kontrollgruppe: 686 ± 1549 Minuten, $p = 0,009$). Auch die mittlere Dauer von der Alarmierung bis zur Einleitung der IVT war mit 50 ± 10 Minuten in der MSU-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit 85 ± 30 Minuten ($p = 0,0009$). Die Rate an intravenösen Thrombolyse war in der MSU-Gruppe mit 16 von 32 Patienten mit gesicherten AIS (50%) nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 14 von 39 Patienten (35,9%, $p = 0,16$). Die IVT-Rate in der ersten Stunde nach Symptombeginn betrug in der MSU-Gruppe 18,8% (3 von 16 Patienten) und in der Kontrollgruppe 0,7% (1 von 14 Patienten) - ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Auch für das funktionelle Outcome nach 90 Tagen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen MSU- und Kontrollgruppe nachweisen. Es liegen keine Hinweise auf ein erhöhtes Sicherheitsrisiko durch die Intervention vor.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eindrücklich, wie das Zeitmanagement in der Versorgung von Schlaganfallpatienten mithilfe des MSU-Konzepts mit vaskulärer Bildgebung verbessert und das Motto „time is brain“ gerade in ländlichen, eher unterversorgten Regionen in die klinische Praxis umgesetzt werden kann. Zur Beantwortung der Frage nach einer Verbesserung der

Behandlungsraten und des funktionellen Outcomes durch das MSU-Konzept bedarf es weiterer klinischer Studien an größeren Patientenkollektiven.

Preclinical diagnostics and therapy in a mobile stroke unit to reduce the time to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

1.2 Summary

Background and purpose: Stroke has a huge impact on morbidity and mortality in Western countries. In addition, they pose major challenges to healthcare systems by causing high costs. Thus, optimizing stroke treatment processes with innovative approaches has become an important area of research. Intravenous thrombolysis (IVT), which aims to recanalize the stenosed cerebral vessel, and for which clinical benefit in a time window of 4.5 hours from symptom onset has been proven in multiple randomized controlled trials, has become established as an important causal therapy of acute ischemic stroke (AIS). In addition to IVT, interventional catheter thrombectomy, which is used in so-called large vessel occlusions (LVO) in specialized neurovascular centers, is becoming increasingly important. For the functional outcome after an AIS, the duration until the recanalizing therapy plays a prominent role. For this reason, time management in stroke care is of great importance („time is brain“). However, given the high level of evidence, only few patients continue to have access to this effective therapy, especially in rural areas. This is mainly due to delays in the pre-hospital phase with the consequence that patients do not reach the clinic in time for a causal therapy.

A mobile stroke unit (MSU) is an ambulance specialized in the treatment of stroke patients, staffed by a paramedic, neurologist and neuroradiologist, with which the essential diagnostic steps (e.g. multimodal CT imaging, point-of-care (POC) laboratory analysis) are advanced to the preclinical phase. In this way, the indication for IVT can be made in accordance with the guideline, after exclusion of brain haemorrhage in the imaging, and this therapy can be initiated, if necessary, already at the patient's location. Above all, the concept aims to minimize the duration of the respective processes, to increase the thrombolysis rate in the required time window and ultimately to improve the functional outcome. In addition, accurate, imaging-based triage to either a primary stroke center (PSC) or a comprehensive stroke center (CSC), can be made depending on the subtype of stroke.

Methods: The prospective randomized controlled trial enrolled 116 patients in a period from the 15th of June 2015 to the 15th of November 2017, including 63 patients in the intervention group (MSU group) and 53 patients in the control group. The inclusion criteria of the study were age ≥ 18 years, ≥ 1 symptom of acute stroke after cFAST, time window ≤ 8 hours between symptom onset and emergency call or wake up stroke, and written informed consent for study participation. The exclusion criteria were pregnancy, intensive care, pre-existing contrast agent allergy, chronic renal insufficiency, pre-existing severe or final disease, and unavailability of vascular imaging. The study was conducted in two separate, mostly rural catchment areas, and required co-operation of several clinics with different levels of stroke

care in the Saarland, including 2 comprehensive stroke centers and 8 regional stroke units. The intervention was integrated into the conventional rescue system and was carried out randomized week-wise with alternating MSU-based and optimized conventional management. MSU-based management included patient`s history and clinical assessment, multimodal CT imaging, POC laboratory analysis and, if needed, communication with the hospital via telemedicine connection. In the case of an indication for an IVT, therapy was started on site and the patient was taken to a suitable clinic depending on the diagnosis. After establishing a triage algorithm and extensive training programs, conventional care for patients with emergency medical service and an emergency physician in accordance with current standards took place during control weeks. Clinical follow-up examinations were performed after 7 and 90 days. The study's endpoints were the accuracy of the triage decision for the appropriate target clinic and stroke management metrics e.g. time intervals from alarm to the end of imaging and to initiation of IVT, IVT rate, and 3-month functional outcome using the modified Rankin Scale (mRS).

Results: The mean time from alarm to native imaging was 39.3 ± 7.8 minutes in the MSU group compared to 80 ± 40 minutes in the control group and was significantly shorter ($p < 0.0001$). The same applies to the mean time to first vascular imaging (MSU group: $47,8 \pm 8,8$ minutes, control group: 686 ± 1549 minutes, $p=0.009$). The mean time from alarm to initiation of IVT was also significantly shorter in the MSU group (50 ± 10 minutes) than in the control group (85 ± 30 minutes, $p = 0.0009$). The rate of intravenous thrombolysis was not significantly higher in the MSU group with 16 out of 32 patients with confirmed AIS (50%) than in the control group with 14 out of 39 patients (35.9%, $p = 0.16$). The IVT rate in the first hour after symptom onset (golden hour) was 18.8% (3 out of 16 patients) in the MSU group and 0.7% (1 out of 14 patients) in the control group, also without statistical significance. For the functional outcome after 90 days, no significant difference between MSU and control group could be shown. With regard to the complication rate and mortality, there are no indications of an increased safety risk due to the intervention.

Conclusion: The results of this study clearly show how time management in the care of stroke patients can be improved and how the principle “time is train” can be put into clinical practice, especially in rural, underserved regions by use of the MSU concept. Answering the question of improving treatment rates and functional outcome through the MSU approach requires further clinical trials in larger patient populations.

2 Einleitung

2.1 Grundlagen zum Krankheitsbild des Schlaganfalls

2.1.1 Epidemiologie

Der Schlaganfall ist nach der koronaren Herzerkrankung global betrachtet mit rund 10% die zweithäufigste Todesursache und führte gemäß der „Global Burden of Disease Study“ 2016 zu 5,5 Millionen Todesfällen [16, 114]. In Deutschland erleiden mit einer Inzidenzrate von 250 pro 100.000 Einwohner jährlich ca. 270.000 Menschen einen Schlaganfall, vergleichbar mit anderen westlichen Industrieländern [39]. Er stellt damit die dritthäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen dar [40]. Zudem zählt der Schlaganfall zu den häufigsten Ursachen für kognitive Beeinträchtigung, bleibende Behinderung und Institutionalisierung - alleine in Deutschland sind derzeit rund 700.000 Menschen aufgrund eines Schlaganfalls pflegebedürftig [66]. Das weltweite durchschnittliche Lebenszeitrisko für das Erleiden eines Schlaganfalls liegt momentan unabhängig vom Geschlecht bei 25%, was einen Anstieg des relativen Risikos um 9% seit 1990 ausmacht [48]. Der globale Anstieg der Schlaganfall-Prävalenz in Ländern mit höherem Einkommen ist vor allem mit der sinkenden Mortalität im höheren Lebensalter zu erklären. Trotz des Rückgangs der Schlaganfall-Inzidenz ist mit einer zunehmenden Verknappung der Ressourcen insbesondere im Bereich der institutionellen Pflege zu rechnen [16]. Die American Heart Association (AHA) erwartet eine Verdopplung der Schlaganfall-assoziierten direkten und indirekten Kosten von 2015 bis 2035 auf 94,3 Milliarden Dollar [16]. Auch diese sozioökonomische Entwicklung wirft die Frage nach einer Verbesserung der Maßnahmen in der Versorgung von Schlaganfallpatienten auf.

2.1.2 Definition

Der Schlaganfall (Synonym: Hirninfarkt, Apoplex, zerebraler Insult) ist ein Überbegriff für verschiedene zerebrovaskuläre Erkrankungen und beschreibt eine lokale arterielle Durchblutungsstörung des Gehirns, die sich klinisch meist als akutes, fokales neurologisches Defizit manifestiert. Ätiologisch wird zwischen ischämischen (ca. 85%) und hämorrhagischen Schlaganfällen (ca. 15%) unterschieden, wobei jeweils verschiedene pathogenetische Mechanismen zugrunde liegen können [104].

2.1.2.1 Akuter ischämischer Schlaganfall

Der akute ischämische Schlaganfall (AIS) hat als Leitsymptom ein akutes fokales neurologisches Defizit, das infolge eines Infarkts im arteriellen Stromgebiet auftritt. Seltener sind klinisch stumme Infarkte und progrediente Hirninfarkte, bei denen die Symptomatik im Verlauf zunimmt [104].

Das klinische Bild eines Schlaganfalls erlaubt Rückschlüsse auf das von der Stenose betroffene arterielle Stromgebiet. Mit etwa 85% ist das Karotis-Stromgebiet (vordere Zirkulation) mit Abstand am häufigsten betroffen, deutlich seltener mit etwa 10% sind Infarkte des vertebrobasilären Stromgebiets

(hintere Zirkulation). Die beiden Stromgebiete kommunizieren über den Circulus arteriosus Willisii und speisen die die Großhirnhemisphären versorgenden Arteriae cerebri anterior, media und posterior, welche bei Verschlüssen charakteristische neurologische Ausfälle zeigen [66].

Die mit Abstand häufigste Infarktlokalisierung betrifft das Stromgebiet der Arteria cerebri media und zeigt sich klinisch in der Regel mit einer kontralateralen, brachiofazial betonten sensomotorischen Hemiparese als Leitsymptom. Typisch ist auch eine Blickdeviation zum Infarktherd, eine Dysarthrie sowie eine Aphasie oder ein Neglect, je nach betroffener Hemisphäre. Der eher seltene Verschluss der Arteria cerebri anterior führt unter anderem zu einer kontralateralen, beinbetonten sensomotorischen Hemiparese [66].

Infarkte der hinteren Zirkulation, aus der unter anderem Kleinhirn und Hirnstamm versorgt werden, gehen typischerweise mit Schwindel, Ataxie, Dysarthrie, Sehstörungen, Dysphagie und Störungen der Vigilanz einher [16]. Ein akuter Verschluss der Arteria basilaris, häufig in Form einer Basilaristhrombose, kann durch bilaterale Hirnstamminfarkte zu gravierenden neurologischen Ausfällen führen, zu denen neben Vigilanzminderung auch schwere motorische Störungen wie Hemi- oder Tetraparesen zählen [104]. Die Arteria cerebri posterior weist bei vollständigem Verschluss als Leitsymptom eine Hemihypästhesie und eine Hemi- oder Quadrantenanopsie auf der kontralateralen Seite auf. [104].

2.1.2.2 Transitorische Ischämische Attacke (TIA)

Davon abzugrenzen ist die transitorische ischämische Attacke (TIA), die durch eine vollständige Rückbildung der Symptomatik und ein Ausbleiben von bildmorphologischen Veränderungen gekennzeichnet ist [73, 141]. Es besteht ein hohes Risiko, im Verlauf einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden: Die Rezidivrate nach 90 Tagen wird je nach Risikoprofil mit 3-15% angegeben [11, 80, 81]. Klinisch geht die TIA je nach betroffenem Versorgungsgebiet mit unterschiedlichen neurologischen Dysfunktionen einher. So zeigen sich im Stromgebiet der Arteria carotis häufig eine Amaurosis fugax, im vertebrobasilären Stromgebiet häufig Schwindel, Dysarthrie und Sehstörungen. Pathogenetisch werden Mikroembolien aus extrakraniellen Gefäßen oder kardiale Mikroembolien angenommen [104].

2.1.2.3 Verschluss eines großen Gefäßes (large vessel occlusion, LVO)

Von einem Verschluss eines großen Gefäßes (large vessel occlusion, LVO) spricht man bei einem intrakraniellen Verschluss einer der großen, hirnversorgenden Arterien: Die Arteria carotis im Bereich der Teilungsstelle in die Arteria cerebri anterior und media (Carotis-T), die Arteria cerebri media im Bereich des M1- und M2-Segments und die Arteria basilaris. Verschlüsse dieser Arterien gehen aufgrund des großen Versorgungsgebiets klinisch in der Regel mit einer besonders schweren Symptomatik einher und sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert [153].

2.1.2.4 Hämorrhagischer Schlaganfall

Bei den hämorrhagischen Schlaganfällen unterscheidet man die intrazerebrale Blutung (ICB) von der Subarachnoidalblutung (SAB). Diese beiden spontanen Formen der Blutung sind von den überwiegend traumatisch bedingten subduralen und epiduralen Blutungen abzugrenzen, welche häufig nicht zu den Schlaganfällen im engeren Sinne gezählt werden. Ein Großteil der ICBs tritt in Form von hypertensiven Massenblutungen an typischen Lokalisationen auf. Man spricht von „loco typico“-Blutungen, wenn die Basalganglien, die Capsula interna, der Thalamus oder das infratentorielle Areal betroffen sind. Das klinische Erscheinungsbild hängt im Wesentlichen von Lokalisation und Ausdehnung der Blutung ab. Hypertensive Massenblutungen sind im Initialstadium häufig durch heftige Kopfschmerzen, Schwindel und Störungen der Vigilanz bis hin zum Koma gekennzeichnet. Die Symptomatik tritt im Gegensatz zu den ischämischen Schlaganfällen überwiegend bei körperlicher Aktivität und einem damit einhergehendem Blutdruckanstieg auf [104]. Die Subarachnoidalblutung wird meist durch Ruptur eines Aneurysmas der im subarachnoidalen Liquorraum gelegenen Hirnbasisarterien verursacht. Sie zeigt eine sehr einheitliche Symptomatik mit akutem, heftigstem Kopfschmerz („Vernichtungskopfschmerz“). Dieser strahlt typischerweise in den Nacken aus und wird von starker Übelkeit, Meningismus und Photophobie begleitet. [104].

2.1.2.5 Stroke Mimics

Als Stroke Mimics werden Erkrankungen bezeichnet, die sich klinisch mit einem akuten, fokalneurologischen Defizit präsentieren, denen jedoch keine vaskuläre Ätiologie zugrunde liegt. Sie sind ein häufiger Grund für Krankenhauseinweisungen, da oft erst durch bildgebende Verfahren im Krankenhaus eine differentialdiagnostische Abgrenzung möglich ist. Zu den häufigsten Stroke Mimics zählen Krampfanfälle, Hirntumoren, Meningoenzephalitiden, Migräne, Intoxikationen, psychiatrische Erkrankungen und metabolische Störungen [162].

2.1.3 Risikofaktoren

Unter den beeinflussbaren Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls stellen die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern die wichtigsten Entitäten dar. Weitere Hauptrisikofaktoren sind Diabetes mellitus und Dyslipidämie, sowie Lebensstilfaktoren wie Tabakrauchen, Alkoholabusus, ungesunde Ernährung, Adipositas, Bewegungsmangel und psychosoziale Faktoren. Sie machen zusammen über 90% des Gesamtrisikos aus. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen Alter, männliches Geschlecht und genetische Einflüsse [12, 16, 123].

Intrazerebrale Blutungen treten überwiegend infolge von langjähriger arterieller Hypertonie auf. Weitere Risikofaktoren sind die Einnahme von Antikoagulantien oder andere hämorrhagische Diathesen, Gefäßmalformationen, cerebrale Amyloidangiopathien und selten Drogenkonsum, Tumor- und postischämische Einblutungen [73].

2.1.4 Klassifikation

Zur ätiologischen Differenzierung des ischämischen Schlaganfalls dient unter anderem die TOAST-Klassifikation. Sie wurde von Adams et al. 1993 zur Anwendung in klinischen Studien erstellt und unterscheidet fünf ätiologische Subtypen, die einem ischämischen Schlaganfall zugrunde liegen können: „makroangiopathisch“, „kardio-embolisch“, „mikroangiopathisch“, „andere“ und „kryptogen“ [2].

Eine Alternative zur TOAST-Klassifikation stellt die 2013 von Amarenco et al. veröffentlichte ASCOD-Klassifikation dar. Auch hier werden fünf Subkategorien gebildet: (A) - Arteriosclerosis, (S) – Small vessel disease, (C) - Cardiac pathology, (O) - Other causes, (D) - Dissection. Der Vorteil dieser Klassifikation ist, dass die zugrundeliegende Ätiologie mit der Wahrscheinlichkeit ihres Vorliegens angegeben wird, um die mit 20 Prozent recht häufige Koinzidenz unterschiedlicher Ätiologien zu berücksichtigen. Dies ist vor allem für Therapie und Prognose von großer Bedeutung [10].

2.1.5 Primärdiagnostik

Ein Schlaganfall ist immer als medizinischer Notfall zu betrachten, der eine unverzügliche Aktivierung der Rettungskette mit rascher diagnostischer Klärung nach sich ziehen muss. In der Prähospitalphase steht die Sicherung und das Monitoring der Vitalfunktionen sowie eine zielgerichtete Erhebung von Anamnese und neurologischem Untersuchungsbefund an erster Stelle [130]. Zur schnellen klinischen Evaluation eines Schlaganfalls in der Rettungsleitstelle und am Einsatzort liegen standardisierte Skalen wie die Face-Arm-Speech-Time (FAST)-Skala (*Tabelle 3*) vor [71], jedoch findet sich bislang keine allgemein anerkannte Skala zur sicheren prähospitalen Diagnose eines Schlaganfalls und es besteht hier weiterer Forschungsbedarf [73]. Der unverzügliche Transport in ein Krankenhaus mit Stroke-Unit sowie eine Vorankündigung in der Notaufnahme sind essentiell, um eine schnellstmögliche diagnostische Klärung mittels cerebraler Bildgebung zu ermöglichen [127, 130].

Die erforderliche Basis-Labordiagnostik in der Notaufnahme umfasst kleines Blutbild, Gerinnungsstatus, Nierenfunktionsparameter, Blutzucker- und Elektrolytspiegel und bei geplanter Kontrastmittelgabe die Schilddrüsenfunktionsparameter. Diese sollen jedoch die Zeit bis zu einer eventuell indizierten Lyse nicht verzögern. Eine erweiterte Labordiagnostik kann im Einzelfall erwogen werden. Ein 12-Kanal-EKG gehört ebenfalls zur Basisdiagnostik und dient vor allem der ätiologischen Klärung einer kardio-embolischen Genese des Infarkts [73].

Im Rahmen der Primärdiagnostik in der Notaufnahme und Verlaufsbeobachtung finden weitere klinische Skalen wie die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) zur klinisch-neurologischen Untersuchung und die modifizierte Rankin-Skala (mRS) zur Einschätzung des Behinderungsgrades häufig Verwendung [73].

2.1.5.1 Cerebrale Bildgebung

Eine cerebrale Bildgebung sollte unverzüglich innerhalb der ersten 25 Minuten nach Ankunft in der Notaufnahme durchgeführt werden, da anhand des klinischen Bildes keine sicheren Rückschlüsse auf

die Art des Schlaganfalls gezogen werden können und für spezifische Therapien nur ein enges Zeitfenster zur Verfügung steht [73].

Goldstandard in der Akutsituation ist aufgrund der schnellen und ubiquitären Verfügbarkeit die kraniale Computertomographie (cCT), bei der typische Ischämie-Frühzeichen (Hypodensität im Parenchym, verminderte Abgrenzbarkeit des Kortex und der Basalganglien von der weißen Substanz, verstrichene Sulci, hyperdenses Mediazeichen) allerdings in der Regel frühestens 2 Stunden nach Symptombeginn nachweisbar sind. Sie dient daher primär dem Ausschluss einer Blutung als Ursache für das neurologische Defizit, welche in der CT bereits unmittelbar und mit hoher Sensitivität als hyperdense Zone zu erkennen ist. Bei fehlenden Infarktfrühzeichen und Blutungsausschluss reicht der klinische Untersuchungsbefund zur Stellung der Therapieindikation aus [73].

Die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) hat in der Stellung der Therapieindikation eine annähernd gleich hohe Sensitivität [89]. Mangels Verfügbarkeit, Zeit- und Kosteneffektivität wird sie jedoch im klinischen Alltag in der Akutsituation seltener angewandt. Sie wird bevorzugt eingesetzt bei Patienten mit Symptombeginn >4,5 Stunden oder unklarem Symptombeginn, bei klinischem Verdacht auf eine Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet und bei uneindeutiger Symptomatik zum Ausschluss von Stroke Mimics [51, 73]. Die multiparametrische MRT kann zudem bereits nach kurzer Zeit durch Verwendung spezieller Sequenzen exaktere Informationen über den Gewebezustand und die Gefäßsituation bei ischämischen Schlaganfällen liefern. Über den PWI-DWI-Mismatch kann das vom Absterben bedrohte Risikogewebe (Penumbra) dargestellt werden [73].

Bei schwerer klinischer Symptomatik (NIHSS>6) und Verdacht auf eine LVO (Karotis-T, M1, M2 und A. basilaris) sollte insbesondere bei Patienten, die für eine mechanische Katheter-Thrombektomie geeignet sind, zusätzlich zur Nativaufnahme eine intrakranielle Gefäßdarstellung mittels CT-Angiographie (CTA), Magnetresonanztomographie (MRA) oder transkranieller Duplexsonographie (TCD) durchgeführt werden [73].

Bei Patienten mit gering ausgeprägter (NIHSS<4) oder fluktuierender Symptomatik und bei Verdacht auf TIA wird ebenfalls eine komplette diagnostische Abklärung inklusive cerebraler Bildgebung empfohlen [73].

2.1.6 Therapie des ischämischen Schlaganfalls

2.1.6.1 Stroke Unit

Prinzipiell sollten Patienten mit Schlaganfall in Krankenhäusern mit angegliederter Stroke Unit behandelt werden. Eine Stroke Unit ist eine spezialisierte Schlaganfallstation, die in Deutschland nach Qualitätsstandards der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) geführt wird. Durch den Einsatz von spezialisiertem ärztlichem und pflegerischem Fachpersonal und Mitbetreuung durch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden und Sozialarbeiter führt sie zu einer Reduktion der Gesamtmortalität und Pflegebedürftigkeit unabhängig von Alter, Geschlecht und Ätiologie des Schlaganfalls [156].

2.1.6.2 Akutmaßnahmen

In der Akutsituation steht bei allen Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall die Sicherung der Vitalfunktionen und die Stabilisierung des Patienten im Vordergrund. Dazu zählen bei Bedarf die Sicherung der Atemwege und die Kontrolle von Atmung, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Blutzucker, Körpertemperatur und Elektrolytstatus [130].

2.1.6.3 Intravenöse Thrombolyse

Die intravenöse Thrombolyse (IVT) ist die wichtigste kausale Therapieform des akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS), die eine Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes und eine Reperfusion des von der Ischämie betroffenen Hirnareals zum Ziel hat. Als Wirkstoff wird in Deutschland eine gentechnologisch hergestellte Variante des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (rtPA oder Alteplase, Handelsname Actilyse®) verwendet. Dabei handelt es sich um ein endotheliales Enzym, das die Fibrinolyse über eine Umwandlung von Plasminogen in Plasmin aktiviert. Laut Herstellerinformation ist eine Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 90 mg vorgesehen. Zehn Prozent der Gesamtdosis werden als Bolus vorweg, die übrige Menge als Infusion über 60 Minuten verabreicht. Andere Fibrinolytika sind in Deutschland derzeit nicht zugelassen [20].

Die IVT sollte möglichst früh in einem Zeitfenster von 4,5 Stunden nach Symptombeginn durchgeführt werden, da ihr Effekt stark zeitabhängig ist [101, 144]. Für individuelle Heilversuche unter bestimmten Voraussetzungen kann auch ein späterer Zeitpunkt von bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn noch erwogen werden [136].

Die Ergebnisse der NINDS-Studie führten in den USA 1996 und in Deutschland im Jahr 2000 zur Zulassung der IVT mit dem Wirkstoff rtPA. In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte gezeigt werden, dass die Lyse bei Patienten mit AIS trotz erhöhtem Risiko für Hirnblutungen zu einem signifikant besseren klinischen Outcome nach drei Monaten führte [159]. Zunächst wurde die Zulassung auf ein Zeitfenster von 3 Stunden beschränkt. Weitere Studien, die für die Zulassung berücksichtigt wurden, waren die ATLANTIS- und die ECASS I/II-Studie [34, 63, 64]

Um den klinischen Nutzen und die Sicherheit der Lysetherapie dauerhaft zu gewährleisten, wurde das SITS-MOST-Anwendungsregister eröffnet, in dem Daten von Patienten über eine Zeitspanne von vier Jahren gesammelt und ausgewertet wurden. Hierbei konnten die Ergebnisse der zuvor durchgeführten Studien bestätigt werden [163, 164]. Mit den Resultaten der ECASS-III-Studie wurde das Zeitfenster 2010 dann auf 4,5 Stunden erweitert [19, 65].

Im Rahmen der IST-III-Studie 2010 wurde weiterhin untersucht, ob die IVT auch bei Patienten mit relativen Kontraindikationen sicher und effektiv ist. Dafür wurden verschiedene Subgruppen analysiert (Alter > 80 Jahre oder besondere Schwere des Schlaganfalls) und es zeigte sich, dass für keine dieser Subgruppen ein Nachteil durch die Lysetherapie entsteht [158]. Auch eine Metaanalyse von 2014 kommt zu dem Ergebnis, dass gerade bei älteren Patienten oder mit besonders hoher (NIHSS>22) oder

geringer (NIHSS<4) Schlaganfallschwere der relative klinische Nutzen der IVT gegenüber dem Risiko einer symptomatischen Hirnblutung überwiegt [44].

Die Kontraindikationen für die Lysetherapie sind nicht in ihrer Gesamtheit evidenzbasiert, sondern resultieren vor allem aus den Zulassungsbeschränkungen, die in den relevanten klinischen Studien festgelegt wurden. Dazu zählen eine therapierefraktäre hypertensive Krise (RR > 185/110 mmHg), ein stattgehabter Schlaganfall mit begleitendem Diabetes mellitus in der Anamnese, eine schwere Hyperglykämie (Blutzucker >400 mg/dL) oder Hypoglykämie (Blutzucker <50 mg/dL), ein sehr schwerer Infarkt (NIHSS>25) oder ausgeprägte Infarktfrühzeichen in der Bildgebung [136]. Andere Kontraindikationen wie eine kürzlich zurückliegende neurochirurgische Operation basieren auf dem Common Sense und erfordern individuelle Nutzen-Risiko-Abwägungen [38, 136].

2.1.6.4 Mechanische Rekanalisation

Bei Vorliegen einer Large Vessel Occlusion (LVO) kommt die mechanische Thrombektomie (Syn.: interventionelle Katheter-Rekanalisation, endovaskuläre Therapie, engl.: Intra-arterial therapy (IAT)) in spezialisierten, überregionalen Schlaganfall-Zentren (Neurovaskuläre Zentren (NVZ)) als Ergänzung oder Alternative zur IVT in Betracht. Die ersten endovaskulären Therapieverfahren wurden in den 1990er Jahren mit verschiedenen Fibrinolytika in klinischen Studien erprobt. Mit der PROACT-Studie 1999 konnte mit der intraarteriell verabreichten Substanz Pro-Urokinase innerhalb von 6 Stunden im Vergleich zu Heparin ein signifikant besseres klinisches Outcome erreicht werden [52].

Der rein pharmakologische Ansatz wurde später durch mechanische Verfahren ersetzt, die eine höhere Rekanalisationsrate aufwiesen [87]. Die ersten randomisierten Studien (SYNTHESIS [33], MR-RESCUE [90], IMS III [24]) hatten zwar in Bezug auf das klinische Outcome noch kein positives Ergebnis, in darauffolgenden Studien sowie nachträglichen Analysen konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen hoher Rekanalisationsrate und gutem klinischem Outcome [160] sowie eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Zeit [88] nachgewiesen werden [136].

In IAT-Studien aus dem Jahr 2015 (MR-CLEAN [18], ESCAPE [59], EXTEND-IA [29], SWIFT-PRIME [145], REVASCAT [83]) konnten wichtige neue Erkenntnisse gewonnen werden, um das geeignete Patientenkollektiv genauer zu identifizieren. In diesen 5 Studien wurden überwiegend die neueren Stent-Retriever verwendet, 85% der Patienten erhielten parallel eine systemische Thrombolyse, die Thrombektomie erfolgte in einem Zeitfenster von 6 Stunden und die Verschlüsse waren im Karotis-T und im M1-Segment der Arteria cerebri media lokalisiert [136]. Die Erkenntnisse der neueren, positiven Studien wurden in Registern (VISTA, HERMES etc.) zusammengefasst, die zu neuen Empfehlungen in internationalen Leitlinien geführt haben [129, 165].

In den deutschen Leitlinien wird derzeit ein Zeitfenster von 6 Stunden ab Symptombeginn empfohlen, wobei unter bestimmten Voraussetzungen auch ein späterer Zeitpunkt noch zu erwägen ist, insbesondere bei Verschlüssen der hinteren Zirkulation [56, 83, 98]. Die Ergebnisse der DAWN-Studie [119], in der

Patienten mit Wake-up-stroke oder in einem Zeitfenster von sechs bis 24 Stunden mechanisch rekanalisiert wurden, könnten die Empfehlungen der Fachgesellschaften bezüglich des Zeitfenster in Zukunft verändern [136].

Bei fehlenden Kontraindikationen für eine IVT wird in deutschen Leitlinien empfohlen, diese in einem Zeitfenster von viereinhalb Stunden zusätzlich zur endovaskulären Therapie durchzuführen. Bei Kontraindikationen für eine IVT wird die IAT bei proximalen Verschlüssen sogar als Erstlinientherapie empfohlen [136].

Für kleinere Kliniken mit Stroke Unit (Regionale Stroke Units, RSU) ohne Möglichkeit zur IAT kommt das sogenannte „Bridging“-Konzept („drip and ship“) zur Anwendung. Danach werden Patienten mit Indikation zur IAT, die zunächst auf eine RSU transportiert wurden, nach Beginn einer IVT mit niedrigerer Dosierung (0,6 mg/kg KG) in das nächstgelegene NVZ verlegt [128]. Der dabei entstehende Zeitverlust bis zur rekanalisierenden Therapie ist jedoch mit einem schlechteren Outcome assoziiert [94].

2.2 „Time is brain“ – Herausforderungen in der Schlaganfalltherapie

2.2.1 Pathophysiologie

„Time is brain“ (Zeit ist Hirn) ist eine häufig verwendete Formulierung, die die immense Bedeutung der Zeit bis zur rekanalisierenden Therapie des AIS hervorhebt. Da Nervenzellen obligat auf aeroben Glukosestoffwechsel angewiesen sind, sind sie für Schädigungen durch ischämische Prozesse besonders anfällig. Ist die Blutzufuhr zum Gehirn unterbunden, entsteht ein Glukose- und Sauerstoffmangel, der eine ischämische Kaskade in Gang setzt. Diese Kaskade mündet letztendlich durch komplexe pathophysiologische Prozesse in einem nekrotischen Zelltod [138].

Der Ischämiekern ist durch einen Rückgang des zerebralen Blutflusses auf 10-25% gekennzeichnet. Neurone wie Gliazellen unterliegen hier bereits nach wenigen Minuten einer irreversiblen Nekrose. Das Gebiet um den Infarktkern herum wird auch als Penumbra bezeichnet. Über eine in der Frühphase noch ausreichende Kollateralversorgung bleibt dieses Gebiet, das mit multimodaler CT-Bildgebung sichtbar gemacht werden kann, vorerst vor dem schädigenden Einfluss der Ischämie verschont. Die hier liegenden Zellen können durch frühzeitige therapeutische Reperfusion vor dem irreversiblen Zelltod geschützt werden [37].

In einer Arbeit von Saver et al. wurde der schädigende Einfluss eines AIS durch eine LVO quantifiziert. Von den Autoren wird dabei ein Untergang von 1,9 Millionen Neuronen, 14 Millionen Synapsen und einer Strecke von 12 Kilometern myelinisierter Axone pro Minute angegeben [143]. Aus diesen pathophysiologischen Überlegungen lässt sich ableiten, dass möglichst frühe therapeutische Maßnahmen durch Erhalt des um den Infarktkern liegenden Nervengewebes zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes beitragen.

2.2.2 Zeit als Einflussfaktor für das Outcome

Es gibt hinreichende Evidenz dafür, dass die Zeit vom Symptombeginn bis zur Reperfusion beim ischämischen Schlaganfall im Hinblick auf das klinische Outcome eine herausragende Bedeutung hat. Für diesen Zeitintervall wird auch der Begriff der Onset-to-Treatment-Time (OTT) verwendet.

In einer Metaanalyse, in die Daten aus acht randomisierten Studien eingingen (NINDS I und II, ATLANTIS I und II, ECASS I-III, und EPITHET), ist mit abnehmender OTT ein günstigeres Outcome (definiert als mRS 0-1) nach drei Monaten und eine geringere Mortalität assoziiert. Die Number-Needed-to-Treat (NNT) lag bei 4,5, wenn die Thrombolyse innerhalb von 90 Minuten erfolgte. Zwischen 90 und 180 Minuten lag sie bei 9 und zwischen 180 und 270 Minuten bereits bei 14. Bei einer OTT von >270 Minuten (4,5 Stunden) kommen die Autoren zu der Einschätzung, dass das Risiko für Hirnblutungen den Nutzen durch die IVT überwiegt. Hirnblutungen traten in der rtPA-Gruppe mit 5,2% signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 1% [84].

Im Jahr 2016 wurde eine retrospektive Analyse der oben genannten randomisierten Studien publiziert, in die zusätzlich die Ergebnisse der IST-3-Studie [158] eingingen. Dabei wurden alle Stufen des funktionellen Outcomes (gemessen an der mRS) berücksichtigt und nach Alter und Schwere des Schlaganfalls adjustiert. Die Autoren kamen auch hier zu dem Schluss, dass die IVT im 4,5-Stunden-Zeitfenster die Chance auf ein besseres funktionelles Outcome in jeder Stufe unabhängig von Alter und Schweregrad des Schlaganfalls erhöht [101].

In eine im Jahr 2013 publizierte Arbeit von Saver et al. gingen Daten aus einem Zeitraum von 2003 bis 2012 von rund 60.000 Patienten aus 1400 Kliniken in den USA ein, die an dem Get With The Guidelines (GWTG)-Stroke-Programm teilnahmen [144]. Dieses Programm wurde von der American Heart Association (AHA) ins Leben gerufen und zielt auf eine Verbesserung der Qualität in der Schlaganfallversorgung in den USA ab [154]. Untersucht wurde die Beziehung zwischen der OTT und der Mortalität, dem Auftreten symptomatischer ICBs, dem Entlasszeitpunkt und der Mobilität von Patienten bei Entlassung. Jede Verkürzung der OTT um 15 Minuten innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters war mit einer geringeren Mortalität, einem selteneren Auftreten von symptomatischen ICBs, einer früheren Entlassung in das häusliche Umfeld und einer höheren Mobilität bei Entlassung assoziiert [144]. Auch die Metaanalyse von Emberson et al. aus den Daten von 6756 Patienten aus 9 randomisierten Studien bestätigt im Wesentlichen diese Ergebnisse [44].

Eine Studie am gleichen Patientenkollektiv des amerikanischen GWTG-Stroke-Programms kam überdies zu dem Ergebnis, dass eine Einleitung der IVT innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn, für die in diesem Kontext auch der Begriff der „golden hour“ verwendet wird, im Vergleich zur Behandlung in einem Zeitfenster zwischen 60 und 270 Minuten nach Symptombeginn mit einer höheren Chance auf eine Klinikentlassung (adjustierte OR 1,25; 95%-KI 1,07–1,45) und auf eine eigenständige Gehfähigkeit bei Entlassung (adjustierte OR 1,22; 95%-KI 1,03–1,45) assoziiert war. Zudem bestand ein geringeres Risiko für bleibende Behinderungen (definiert als mRS 0-1; adjustierte OR 1,72; 95%-KI 1,21–2,46) ohne erhöhtes Risiko für symptomatische Hirnblutungen [92].

Der zeitabhängige Effekt gilt in vergleichbarem Ausmaß auch für die mechanische Thrombektomie: Mit jeder Stunde Zeitverzögerung bis zur Einleitung der Therapie ist ein höherer Grad der Behinderung (OR 0,84, 95%-KI 0,76-0,93) und ein geringerer Grad der Eigenständigkeit im häuslichen Umfeld (OR 0,81, 95%-KI 0,71-0,92) vergesellschaftet [146]. Eine kürzlich erschienene Analyse des GWTG-Stroke-Programms untermauert diese Daten [78].

2.2.3 Problematik der niedrigen Behandlungsraten

Auch wenn die Anwendung von rtPA in jüngster Zeit durch Erweiterung des Lysezeitfensters 2010 [109] und durch Optimierungen in den prä- und intrahospitalen Abläufen in manchen Kliniken zugenommen hat [4, 107], sind die Behandlungsraten angesichts der klaren Evidenz für die Effektivität dieser Therapieformen insgesamt noch immer als sehr niedrig zu bewerten. Die Behandlungsrate meint

in diesem Kontext die Anzahl an Patienten, die eine kausale Therapie (IVT bzw. mechanische Thrombektomie) erhalten, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten mit AIS. Daten eines großen Patientenkollektivs (n=1.093.895) aus dem GWTG-Stroke-Programm ergaben 2011 eine Lyserate von rund 7% innerhalb des damals geltenden Zeitfensters von 3 Stunden [148]. In Europa ist die Situation ähnlich: In einer aktuellen Studie von 2019, in die Krankenhausdaten aus 44 europäischen Ländern eingingen, wurde die Lyserate durchschnittlich mit 7,3% (95%-KI 5,4-9,1) angegeben, wobei die Zahlen je nach Land zwischen <1% und 20,6% variierten. Die Thrombektomierate war mit 1,9% (95%-KI 1,3-2,5) ebenfalls sehr gering [6]. Die Lyserate in Deutschland wird im Mittel mit 17,5% angegeben [61]. Auch der Anteil an Patienten, der eine IVT innerhalb der „golden hour“ erhält, ist verschwindend gering. Im SITS-ISTR-Register betrug er gemessen an allen lysierten Patienten gerade einmal 1,4% (n=11.865) [164], im GWTG-Stroke-Programm 1,3% (n= 65.384) [92].

Der häufigste Grund für den Ausschluss von einer kausalen Therapie bei AIS-Patienten ist eine zu späte Ankunft in einer geeigneten Klinik [6]. In dem Patientenkollektiv des GWTG-Stroke-Programms (n=413.147) erreichte nur ein Viertel der Patienten innerhalb von 3 Stunden und damit rechtzeitig für eine IVT das Krankenhaus [161]. Daraus lässt sich ableiten, dass insbesondere Verzögerungen in der Prähospitalphase für die niedrigen Behandlungsraten ursächlich sind und einen wichtigen Angriffspunkt für Verbesserungen darstellen.

Ländliche Regionen mit niedriger Einwohnerdichte haben einen besonders geringen Zugang zu spezifischen Therapieformen des AIS [28, 118]. Hierfür sind vor allem die weiten Distanzen bis zur nächstgelegenen spezialisierten Klinik und die oftmals fehlende Expertise kleinerer Krankenhäuser in der komplexen Behandlung neurovaskulärer Erkrankungen ursächlich. Die Behandlungsraten fallen auch in Deutschland in kleineren Kliniken ohne Stroke Unit durch die mangelnde Erfahrung mit der Lysetherapie in der Regel geringer aus [147]. Diese Unterversorgung strukturschwacher Regionen wirft die Frage nach einer Verbesserung der Versorgung von Schlaganfallpatienten besonders im ländlichen Raum auf [95].

2.2.4 Lösungsansätze zur Verbesserung des Zeitmanagements

In jüngster Zeit sind viele Bemühungen unternommen worden, die Glieder in der Rettungskette zu optimieren, um damit das Zeitmanagement in der Schlaganfallversorgung zu verbessern und einen schnelleren Zugang zur Lysetherapie zu ermöglichen. Dazu zählen prähospitalen Ansätze wie Kampagnen zur Steigerung des öffentlichen Bewusstseins für Schlaganfallsymptome [9, 36, 100], Schulungsprogramme für Notärzte, Rettungsdienstpersonal und Disponenten von Rettungsleitstellen [15, 125, 173], die Verwendung standardisierter Screening-Skalen [57, 71, 97], die Vorankündigung des Patienten in der Notaufnahme [30, 103] und Konzepte zum priorisierten Transport in neurovaskuläre Zentren [53, 176]. Andere Ansätze zielen auf eine Optimierung der prä- und intrahospitalen Abläufe wie zum Beispiel das Stroke-Room-Konzept [132] oder das Helsinki-Protokoll [107]. Einen weiteren,

innovativen Ansatz stellt das Mobile Stroke Unit (MSU)-Konzept dar, welches eine bereits prähospitale Diagnostik und Therapie von Patienten mit Schlaganfall ermöglicht.

2.3 Konzept der prähospitalen Versorgung bei Schlaganfall

2.3.1 Ziele

Für die leitliniengerechte Versorgung von Patienten mit Schlaganfall ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Rettungsdienst, Notarzt, Neurologen, Neuroradiologen und Neurochirurgen erforderlich, die wiederholte Anamnesen, klinische Untersuchungen und Übergaben des Patienten zum Informationsaustausch an verschiedenen Orten nötig macht, bevor die Therapie eingeleitet werden kann. Der komplexe diagnostische Algorithmus zur Stellung der Therapieindikation ist in der herkömmlichen Form so zeitaufwändig, dass trotz zahlreicher Ansätze zur Optimierung der prähospitalen und intrahospitalen Prozesse die Lyserate im klinischen Alltag auf einem niedrigen Niveau stagniert [47].

Um dem konventionellen Management eine Alternative entgegenzustellen, wurde 2003 von Klaus Faßbender et al. an der Klinik für Neurologie des UKS in Homburg das Konzept der Mobilen Stroke Unit (MSU) entwickelt, die eine Primärdiagnostik des akuten Schlaganfalls und gegebenenfalls eine Lysetherapie bei Vorliegen eines ischämischen Schlaganfalls bereits am Einsatzort ermöglicht. Die MSU ist ein auf die Versorgung von Schlaganfallpatienten spezialisierter Rettungswagen, der neben der allgemeinen Grundausstattung zusätzlich mit einem mobilen CT-Gerät zur multimodalen cerebralen Bildgebung sowie einem Point-of-Care (POC)-Laborsystem zur Bestimmung der für die Lyseindikation erforderlichen Laborparameter ausgestattet ist. Zudem kann über ein Telemedizinsystem mit der Klinik kommuniziert werden [45].

Mit der Möglichkeit zur Durchführung einer zerebralen Bildgebung und Ausschluss einer Hirnblutung erlaubt das MSU-Konzept, direkt am Einsatzort eine IVT einzuleiten. Beim konventionellen Management geht durch den Transfer des Patienten in die Klinik zur Bildgebung wertvolle Zeit verloren, wodurch die Reperfusion möglicherweise verzögert wird. Diese Transportzeit, in der keine spezifischen Maßnahmen stattfinden, kann mit dem MSU-Konzept eingespart werden, sodass die kausale Therapie schneller eingeleitet und folglich eine höhere Rate an Lysen erzielt werden kann. Zusätzlich kann durch die zerebrale Bildgebung eine sichere, von Art und Schwere des Schlaganfalls abhängige Triage des Patienten in ein für ihn angemessenes Zielkrankenhaus gewährleistet werden.

Weitere Vorteile der MSU-Konzepts sind die Möglichkeit zur Durchführung eines differenzierten Blutdruckmanagements, basierend auf der Genese des Schlaganfalls und die Möglichkeit zur Diagnose und gegebenenfalls Antagonisierung einer medikamentenassoziierten Hirnblutung am Einsatzort [55] sowie die Diagnose und Therapie weiterer neurologischer Erkrankungen wie Stroke Mimics und Schädel-Hirn-Traumata [121, 149].

Das MSU-Konzept im Vergleich zum konventionellen Konzept ist in *Abbildung 1* dargestellt.

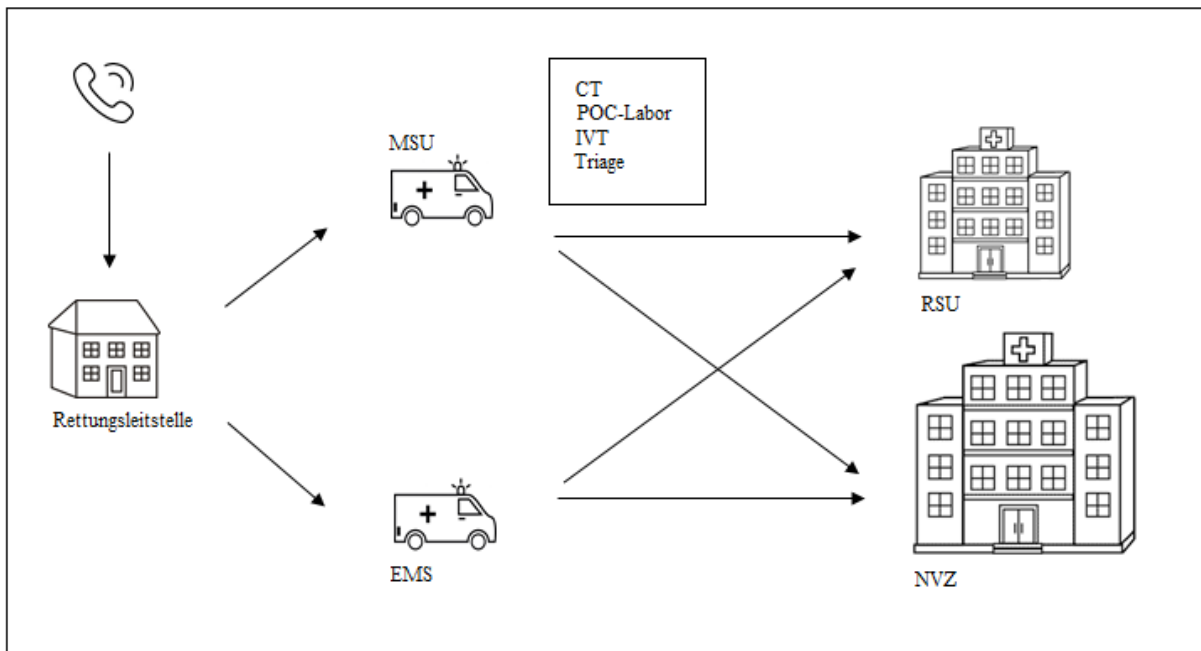


Abbildung 1: Gegenüberstellung des MSU- und des konservativen Konzepts.

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, EMS=Emergency Medical Service, CT=Computertomographie, POC=Point-Of-Care, PSU=Primäre Stroke Unit, NVZ=Neurovaskuläres Zentrum.

Erläuterungen: Der Telefonhörer neben dem Gebäude symbolisiert den Notruf, welcher vom Einsatzort abgesetzt wird und bei der Rettungsleitstelle eingeht. Diese wiederum alarmiert bei Verdacht auf Schlaganfall den Rettungsdienst und den Notarzt bzw. die MSU. Der Notarzt muss anhand von klinischen Kriterien die Triageentscheidung treffen, die MSU kann anhand der POC-Labor- und CT-Befunde die Indikation zur Lysetherapie stellen und eine auf Ursache und Schwere des Schlaganfalls basierte Triage in das geeignete Zielkrankenhaus (RSU/NVZ) gewährleisten.

2.3.2 Entwicklung von MSU-Programmen

Die Idee des MSU-basierten Schlaganfallmanagements wurde erstmals im Jahr 2003 von Faßbender und Mitarbeitern beschrieben. In zwei später publizierten Fallberichten wurde die Durchführbarkeit dieses Konzepts unter Beweis gestellt [96, 166]. Die erste randomisiert-kontrollierte MSU-Studie (n=100) fand von 2008 bis 2011 in Homburg (Saar) statt [168].

Im Jahr 2011 wurde auch von Audebert und Mitarbeitern von der Klinik für Neurologie der Berliner Charité ein ähnliches Programm mit einem Stroke Emergency Mobile (STEMO) ins Leben gerufen. In der randomisierten PHANTOM-S-Studie wurde an einem größeren Patientenkollektiv (n=410) erneut der Zeitvorteil dieses Konzepts bestätigt [42, 43, 171]. Weitere MSU-Programme folgten in den USA unter anderem in Houston (TX) [22, 126], in Cleveland (OH) [31, 157], in Toledo (OH) [102] und in Aurora (CO) [122]. Mittlerweile sind weltweit zahlreiche Forschungsprojekte entstanden, die sich mit der prähospitalen Schlaganfallversorgung beschäftigen, so zum Beispiel in vielen Teilen Europas (Schweiz, Norwegen, Finnland, Frankreich), in Nord- und Südamerika, Australien und Südostasien [47]. Eine Reihe von Forschern, die an diesem Thema arbeiten, haben sich zur sogenannten „PREhospital

Stroke Treatment Organisation“ (PRESTO) zusammengeschlossen [13]. *Abbildung 2* gibt eine Übersicht über derzeit entstehende und bereits etablierte MSU-Programme.

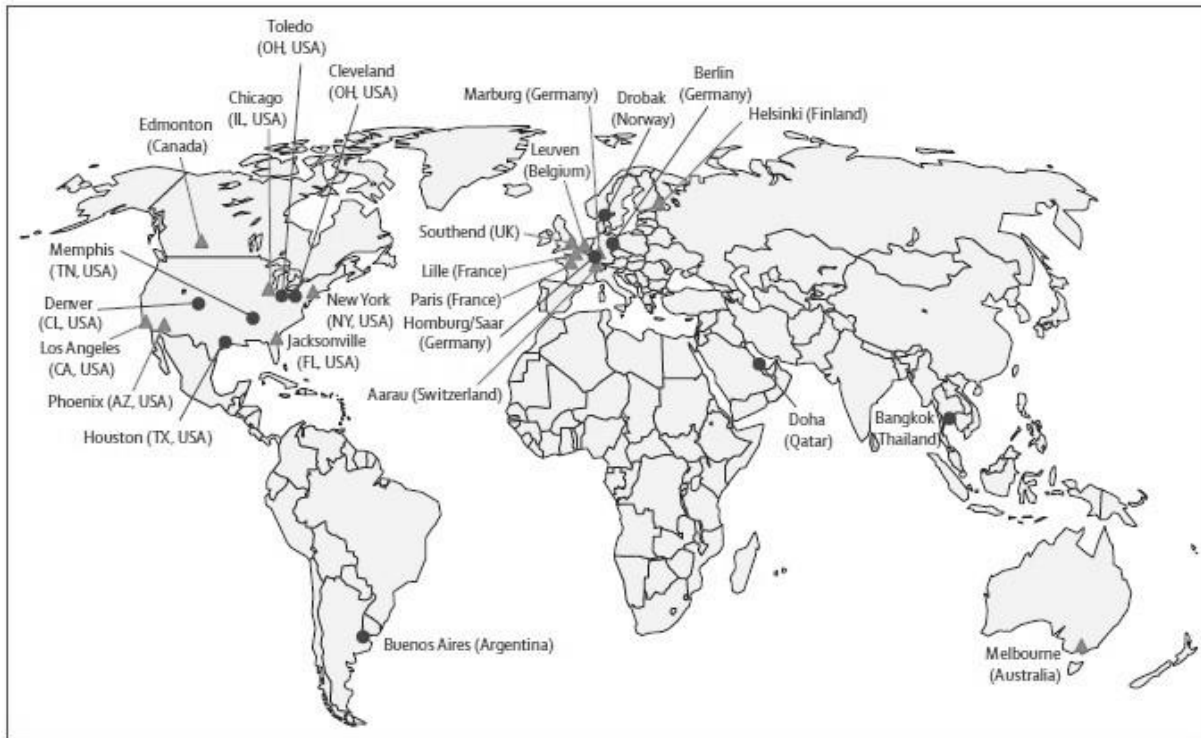


Abbildung 2: Übersicht über aktive und in Planung befindliche MSU-Programme weltweit.

Quelle: [47]

Erläuterungen: Aktive MSU-Programme sind mit Kreisen, in Planung befindliche mit Dreiecken gekennzeichnet.

2.3.3 Personelle Besetzung

Die personelle Besetzung einer Mobilen Stroke Unit ist von den gesetzlichen und strukturellen Rahmenbedingungen des jeweiligen Einsatzgebiets abhängig. In Homburg sind ein Rettungsassistent, ein in der Behandlung von Schlaganfällen erfahrener Neurologe und ein Neuroradiologe im Einsatz [168]. In den großräumigeren Mobilen Stroke Units in den USA sind zusätzlich ein Krankenpfleger und ein CT-Techniker im Einsatz. Außerdem können Angehörige im Rettungswagen mit in die Klinik transportiert werden, wodurch zum Beispiel eine schnelle Erhebung der Fremdanamnese bei Patienten mit Bewusstseinsstörung während des Transports möglich ist [31, 126]. Auch eine Besetzung komplett ohne ärztliches Personal ist in den USA bereits möglich [157].

2.3.4 Prähospitale CT-Diagnostik

Die cerebrale CT-Bildgebung ist das entscheidende Instrument der prähospitalen Diagnostik des akuten Schlaganfalls. Sie ermöglicht den in Leitlinien geforderten Ausschluss einer Hirnblutung und somit die

Stellung der Indikation zur IVT [130]. Die MSU ist mit einem mobilen, generatorbetriebenen CT-Gerät ausgestattet, das eine multimodale Bildgebung mit nativem CT, CT-Perfusion und CT-Angiographie ermöglicht. Die angiographische Darstellung der intrakraniellen Gefäße erlaubt die präklinische Diagnose einer LVO und die entsprechende Triage in ein NVZ zur mechanischen Thrombektomie. Außerdem können dem Stroke-Team im Zielkrankenhaus genaue Informationen über die Ursache des Schlaganfalls bereitgestellt werden. Eine 2 Millimeter dicke Bleiabschirmung sorgt für ausreichenden Strahlenschutz für das Personal [45].

2.3.5 Prähospitales Point-Of-Care-Labor

Point-of-Care-Labore sind mobile Laborsysteme, die in der Schlaganfalldiagnostik zur schnellen Bestimmung der für die Lysetherapie relevanten Laborwerte eingesetzt werden können, um den zeitaufwändigen Weg über das Zentrallabor der Klinik zu umgehen. Um mögliche Kontraindikationen auszuschließen, wird in Leitlinien die Bestimmung von kleinem Blutbild, INR, Blutzucker, Kreatinin und Elektrolyten empfohlen [73]. Das POC-Labor der Homburger MSU ermöglicht zusätzlich die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Pankreasamylase, γ -GT und aPTT.

Der erfolgreiche Einsatz von POC-Laborsystemen in Mobilien Stroke Units wurde im Rahmen von klinischen Studien mehrfach beschrieben [42, 166, 168]. Auch beim Einsatz in der neurologischen Notaufnahme können POC-Laborsysteme zur Zeitersparnis beitragen: In einer Studie wurde in diesem Kontext ein signifikanter Einfluss auf den Zeitpunkt der Therapieentscheidung beschrieben [167].

2.3.6 Telemedizinischer Datenaustausch

Die schnelle Übermittlung von Patientendaten über mobile Netzwerke ermöglicht eine Kommunikation zwischen Einsatzteam der MSU und Krankenhaus. Für diesen Zweck können Videoaufnahmen der neurologischen Untersuchung oder digitale CT-Bilder zur radiologischen Diagnostik ausgetauscht und Videokonferenzen in Echtzeit abgehalten werden. Mit der Verbesserung der mobilen Netzwerke sind diese ursprünglich für die Kommunikation zwischen Kliniken entwickelten Systeme ein wichtiger Bestandteil des MSU-Konzepts geworden und wurden in ihrer Zuverlässigkeit in Studien erprobt [77, 174].

2.3.7 Optimierte Triage

Die Triage bezeichnet in diesem Zusammenhang den von der Ätiologie und Schwere des Schlaganfalls abhängigen Transport des Patienten in das individuell geeignete Zielkrankenhaus. So ist für die Versorgung von Patienten mit TIA oder gering ausgeprägtem Schlaganfall eine primäre Stroke Unit ausreichend. Liegt jedoch eine LVO oder eine ICB vor, ist die Behandlung in einem NVZ mit vaskulärer Neurochirurgie und interventioneller Neuroradiologie indiziert [130]. Sekundärverlegungen von einer RSU in ein NVZ zur mechanischen Rekanalisation gehen mit einem unnötigen Kosten- und Organisationsaufwand sowie einem Zeitverlust einher, wodurch wichtige Behandlungsoptionen zunehmend entfallen [58]. Es ist andererseits wenig sinnvoll, alle Patienten spezialisierten Zentren

zuzuführen, da so begrenzte Behandlungsressourcen verschwendet werden, obwohl ein Transport in eine näheregelegene RSU in kürzerer Zeit möglich wäre [60].

Der Notarzt hat am Einsatzort mit den herkömmlichen Methoden keine sicheren Kriterien zur Unterscheidung zwischen Ischämie und Blutung, zur Einschätzung der Schwere des Infarkts oder zur Differenzierung von Stroke Mimics, sodass er die Triageentscheidung nach klinischen Kriterien treffen muss. Standardisierte Skalen wie die Los Angeles Motor Scale (LAMS) [117] oder die Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS) [97], die zur schnellen präklinischen Evaluation der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LVO entwickelt wurden, haben jedoch eine vergleichsweise geringe Sensitivität und Spezifität [23, 72, 139, 152]. Der Goldstandard für die schnelle und sichere Differenzierung der verschiedenen Subtypen des Schlaganfalls ist die native und vaskuläre zerebrale Bildgebung [130]. Eine MSU bietet folglich mit dem am Einsatzort verfügbaren CT das spezifischste Instrument für eine schnelle und korrekte Triage von Schlaganfallpatienten.

2.3.8 Prähospital intravenöse Thrombolyse

Die erste intravenöse Thrombolyse im präklinischen Setting wurde 2010 von Walter und Mitarbeitern in einem Case Report beschrieben. Darin erhielt ein Patient als „Bridging“ zur im weiteren Verlauf durchgeführten mechanischen Thrombektomie am Einsatzort in der Mobilen Stroke Unit eine rtPA-Therapie [166]. In darauffolgenden kontrollierten Studien wurde ebenfalls eine sichere und erfolgreiche Lysetherapie in der Prähospitalphase beschrieben und der potentielle klinische Nutzen des Konzepts vor allem in Hinblick auf das Zeitmanagement verdeutlicht [22, 31, 42, 43, 102, 157, 168].

2.4 Ziele und Hypothesen der Arbeit

Der Einsatz von MSUs ist ein relativ junges Forschungsgebiet, für das in manchen Bereichen wie dem Zeitmanagement bereits einige wenige kontrollierte Studien vorliegen. Nichtsdestotrotz muss diese auf einer dünnen Grundlage basierende Evidenz durch weitere klinische Forschung auf diesem Feld untermauert werden. Dazu soll die aktuelle MSU-Studie einen Beitrag leisten.

In der vorliegenden Arbeit soll in erster Linie untersucht werden, ob sich durch den Einsatz einer MSU im ländlichen Raum des Bundeslands Saarland eine Optimierung der zeitlichen Abläufe in der Versorgung von Schlaganfallpatienten, insbesondere solcher mit akutem ischämischen Schlaganfall, erreichen lässt. Der Fokus liegt insbesondere auf dem Zeitintervall von der Alarmierung der MSU bis zum Ende der nativen und vaskulären Bildgebung und bis zur Einleitung der IVT beziehungsweise der mechanischen Thrombektomie.

Außerdem soll untersucht werden, ob mithilfe des MSU-Konzepts die Rate an rtPA-Therapien im zulässigen Zeitfenster von 4,5 Stunden erhöht werden kann. Aufgrund der deutlichen Evidenz für ein besseres Outcome bei Einleitung der IVT innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn, soll weiterhin der Einfluss der MSU-Intervention auf die Behandlungsrate in der „golden hour“ analysiert werden.

Weiterhin soll auf die Frage des klinischen Outcomes eingegangen werden. Hierfür soll herausgearbeitet werden, ob mit der MSU versorgte Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten nach drei Monaten ein besseres funktionelles Outcome, gemessen an der modifizierten Rankin-Skala, erreichen. Zuletzt werden Aspekte der Studiensicherheit thematisiert und es wird analysiert, ob die MSU-Intervention mit einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität im Vergleich zum konventionellen Management einhergeht.

3 Methodik

Der Datensatz für diese Dissertation wurde im Rahmen einer klinischen Studie erhoben, die vom 15. Juni 2015 bis zum 15. November 2017 unter der Leitung von Professor Klaus Faßbender von der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) in Homburg durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Studie wurden 2019 unter dem Titel „Prehospital stroke management optimized by use of clinical scoring versus Mobile Stroke Unit for triage of stroke patients: a randomized trial“ (deutsch: Optimierung des prähospitalen Schlaganfallmanagements durch den Einsatz eines klinischen Scores im Vergleich zu einer Mobilen Stroke Unit für die Triage von Schlaganfallpatienten: eine randomisierte Studie) in der Fachzeitschrift *JAMA Neurology* publiziert. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Parallelgruppenstudie für Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall, die in einem Netzwerk aus Stroke Unit-zertifizierten Kliniken im Saarland stattfand. Primärer Endpunkt der Studie war die Genauigkeit der Triage von Schlaganfallpatienten hinsichtlich der geeigneten Klinik, sekundäre Endpunkte mitunter das Zeitmanagement, die Behandlungsraten und das funktionelle Outcome nach 90 Tagen.

3.1 Einzugsgebiet und beteiligte Kliniken

Die multizentrische Studie fand in zwei separaten Einzugsgebieten im überwiegend ländlichen Raum des Bundeslands Saarland statt und erfolgte in Kooperation mit mehreren Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen für Patienten mit Schlaganfall. Beteiligt waren die zwei großen neurovaskulären Zentren (NVZ) und acht regionale Stroke Units (RSU) im Saarland. Neben der Klinik für Neurologie des UKS war das Klinikum Saarbrücken Winterberg das zweite NVZ, welches über eine Abteilung für interventionelle Neuroradiologie und Neurochirurgie mit 24-Stunden-Bereitschaft verfügt. Als RSU waren das Krankenhaus Püttlingen, das Caritas Klinikum Saarbrücken St. Theresia, das Krankenhaus vom DRK Saarlouis, das Krankenhaus Sulzbach, das Diakonie Klinikum Neunkirchen, das Kreiskrankenhaus St. Ingbert, das SHG Klinikum Merzig und das Marienhaus Klinikum Saarlouis-Dillingen beteiligt. Die Standorte der MSU an den Rettungswachen in Püttlingen und in Sankt Ingbert lagen etwa zentral im jeweiligen Einzugsgebiet. Sie wurden mithilfe von Isochronen so gewählt, dass ihre Grenzen in einer Fahrzeit von höchstens 16 Minuten zu erreichen waren. Eine Übersicht über die Grenzen der Einzugsgebiete ist in *Abbildung 3* dargestellt.

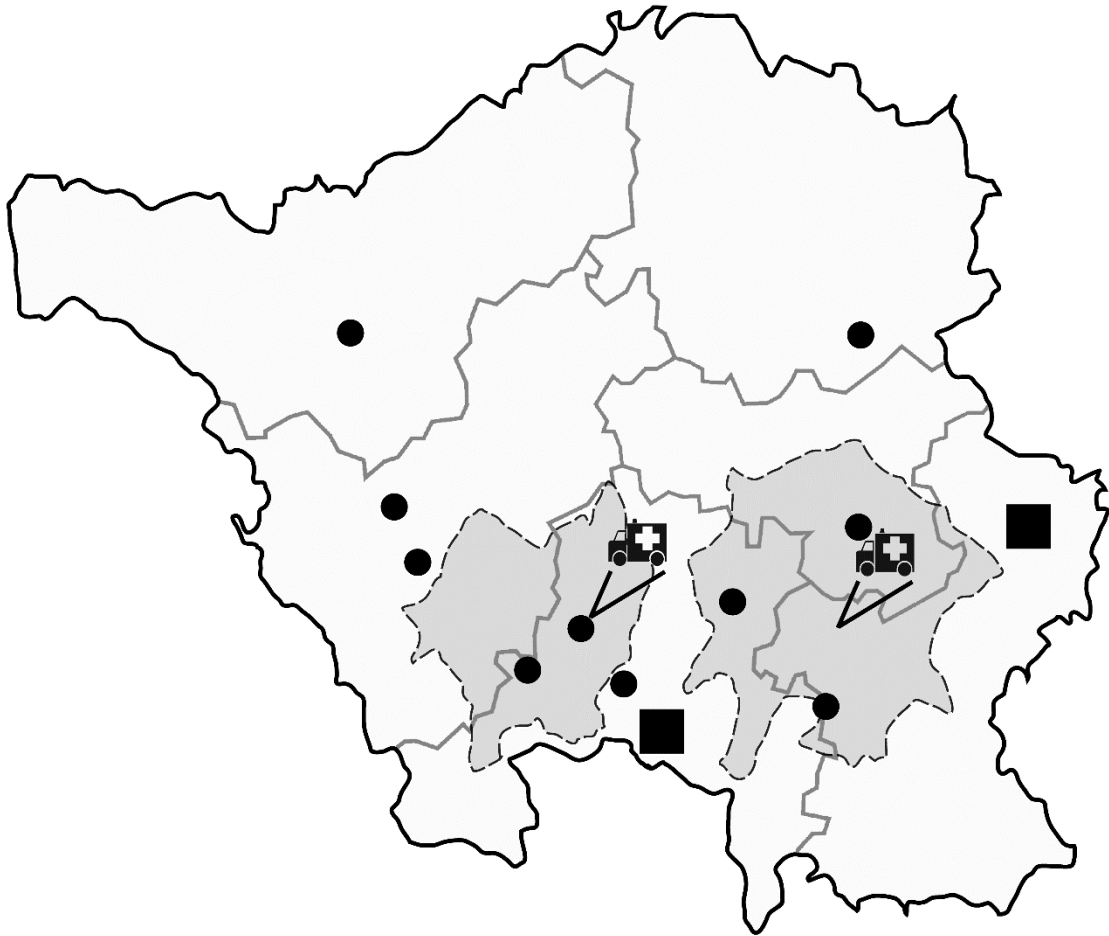


Abbildung 3: Einzugsgebiete der Studie und beteiligte Kliniken.

Erläuterungen: Die grau hinterlegten Flächen stellen die beiden Einzugsgebiete dar. Primäre Stroke Units sind als Punkte und neurovaskuläre Zentren als Quadrate gekennzeichnet. Die beiden Standorte der MSU sind mit der Pfeilspitze angedeutet. Die äußere Kontur der Abbildung stellt die Grenzen des Saarlandes dar.

3.1 Einschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie waren folgende Einschlusskriterien erforderlich:

<p>≥1 Symptome eines akuten Schlaganfalls nach cFAST (<i>Tabelle 3</i>), welche beim Disponenten der Rettungsleitstelle gemeldet und durch einen Arzt in der MSU oder in der Klinik verifiziert wurden</p>
<p>Alter des Patienten ≥ 18 Jahre</p>
<p>Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Absetzen des Notrufs von weniger als 8 Stunden oder Wake Up Stroke (Vorliegen der Symptomatik beim Erwachen mit unklarem Beginn)</p>
<p>Schriftliche Einwilligung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters in die Teilnahme an der Studie</p>

3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Bekannte Allergie oder andere Kontraindikationen gegen die Gabe von Röntgenkontrastmittel
Schwangerschaft
Kardiopulmonale Instabilität, die eine umgehende Behandlung auf der Intensivstation erfordert
Niereninsuffizienz (Dialyse in der Vorgeschichte oder Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/ml)
Nichtverfügbarkeit einer vaskulären Bildgebung
Vorbestehen einer schweren oder finalen Erkrankung

3.3 Konzept der Studie

Das MSU-basierte Schlaganfallmanagement wurde nach einem randomisierten, in Wochenblöcken angelegten Zeitplan in das konventionelle Rettungssystem (EMS-System) integriert. Um Verzerrungen aufgrund von jahreszeitlichen Einflussfaktoren zu minimieren, wurden Blöcke von maximal vier Wochen gewählt, in denen jeweils eine der beiden Prozeduren zum Einsatz kam. Abhängig von den vorab festgelegten Einsatzzeiträumen wurden Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall entweder konventionell (nur von Notarzt und Rettungsdienst) oder zusätzlich mit der MSU versorgt. Aufgrund des noch experimentellen Status durfte die MSU im Saarland nur unterstützend zum herkömmlichen Rettungsmittel hinzugezogen werden.

Die Alarmierungszeiten waren an sieben Tagen in der Woche von 8 bis 18 Uhr. Alle Notrufe, die bei der integrierten Leitstelle Saarland (ILS) in Saarbrücken eingingen, wurden vom zuständigen Disponenten auf typische Symptome eines Schlaganfalls überprüft. Dafür wurde eine speziell für diese Studie modifizierte FAST (Face, Arm, Speech, Time) -Skala verwendet (cl-FAST). Sie wurde um typische Symptome des anterioren und posterioren Gefäßstromgebiets (Bewusstseinsstörung, engl.: consciousness, Beinlähmung, engl.: leg) erweitert (*Tabelle 3*). Bei Vorhandensein eines der Symptome wurden entweder Rettungsdienst und Notarzt auf die herkömmliche Weise oder zusätzlich die MSU an ihrem Standort in Püttlingen oder Sankt Ingbert alarmiert.

3.3.1 Ablauf bei Einsatz der MSU

In den Einsatzwochen der MSU wurden beim Vorhandensein von Schlaganfallssymptomen Notarzt, Rettungsdienst und zusätzlich die MSU durch die Leitstelle alarmiert. In der MSU waren für diese Studie ein Notarzt mit Erfahrung in der Versorgung von Schlaganfallpatienten, ein Rettungsassistent und ein Neuroradiologe im Einsatz. Letzterer musste aufgrund der gesetzlichen Vorgaben für die Durchführung von CT-Angiographien hinzugezogen werden.

Nach sofortiger Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch einen Neurologen der MSU wurde der Patient im Fall einer schriftlichen Einwilligung in die Studie eingeschlossen und das Stroke Team

der MSU übernahm von diesem Zeitpunkt an das Management. Auf die Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung folgte unverzüglich eine POC-Laboranalyse und eine native CT-Untersuchung. Bei Ausschluss einer ICB wurde außerdem eine CT-Angiographie zur Darstellung der intrakraniellen Gefäße durchgeführt.

Anschließend erfolgte die MSU-basierte Triage: Bei Vorliegen einer LVO oder ICB wurde der Patient in das nächstgelegene NVZ gebracht. Gegebenenfalls wurden hierbei über ein Telemedizinssystem Neuroradiologen der Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie des UKS in Homburg beratend hinzugezogen. Bei Ausschluss einer LVO oder ICB wurde der Patient entweder in die nächstgelegene RSU transportiert, oder in ein NVZ, sofern dieses näher am Einsatzort lag.

Bei Vorliegen einer Indikation für eine IVT und Ausschluss von Kontraindikationen wurde diese direkt am Einsatzort begonnen und während des Transports beziehungsweise in der Zielklinik fortgeführt. Die weitere Behandlung wurde von Ärzten der jeweiligen Klinik übernommen.

Sofern der Patient sich nicht zur Studienteilnahme bereit erklärte, hatte dies keinen Einfluss auf die diagnostischen oder therapeutischen Abläufe. Er wurde in diesem Fall auf konventionelle Weise versorgt und nach Stabilisierung der Vitalfunktionen in die nächstliegende geeignete Klinik mit Stroke Unit gebracht.

3.3.2 Technische Ausstattung der MSU

Die Mobile Stroke Unit war zusätzlich zur herkömmlichen Ausrüstung eines Rettungswagens mit einem generatorbetriebenen CT-Gerät mit der Möglichkeit zur multimodalen Bildgebung (Ceretom, Neurologica/Samsung, Danvers, MA, USA) und einem Point-Of-Care-Laborsystem zur Bestimmung von Thrombozyten-, Leukozyten- und Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit (PocH 100i, Sysmex, Hamburg, D), INR und aPTT (Hemochron Jr., ITC, Edison, NY, USA), sowie von γ -GT, Pankreasamylase, Glukose und Kreatinin (Reflotron plus, Roche Diagnostics, Mannheim, D) ausgestattet. Außerdem verfügte sie über ein Telemedizinssystem, das Videokonferenzen und die Übermittlung von Videoaufnahmen der klinischen Untersuchung des Patienten und von CT-Bildern ermöglichte. An Medikamenten waren in der MSU neben dem herkömmlichen Repertoire unter anderem rtPA zur i.v.-Thrombolyse und Antagonisten der gängigen Antikoagulantien vorhanden. Die CT-Angiographie wurde nach folgendem Standard durchgeführt: 70 ml niedrig osmolares iodhaltiges Röntgenkontrastmittel, Injektionsrate von 3,5 ml/s mit 20 Sekunden Verzögerung, Spiral-CT, 140 kV, 7 mA, 1,25/2,5 mm, axiale und koronare Rekonstruktionen mit einer Schichtdicke von 5-9 mm und Maximumintensitätsprojektion.

3.3.3 Ablauf in der Kontrollgruppe

Für die Kontrollwochen, in denen die MSU nicht im Einsatz war, wurde ein Standard Operating Procedure (SOP) zur Optimierung der Abläufe in der notfallmäßigen Versorgung von Schlaganfallpatienten entwickelt, das vom Zweckverband für Rettungsdienst und

Feuerwehralarmierung (ZRF) Saar am 1. Juni 2015 offiziell an allen Rettungswachen im Saarland etabliert wurde. Dieses Vorgehen umfasste unter anderem einen Algorithmus zur Triage von Schlaganfallpatienten unter Zuhilfenahme der Los Angeles Motor Scale (LAMS). Bei schweren motorischen Symptomen mit ≥ 4 Punkten auf der LAMS wurde aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LVO ein Transport des Patienten in ein NVZ empfohlen [91, 116]. Zudem gingen in die Triageentscheidung Aspekte ein, die die Lebensqualität und die Lebenserwartung des Patienten betrafen, darunter schwere Vorerkrankungen, Alter und Pflegebedürftigkeit. Ergänzt wurden diese Maßnahmen durch regelmäßige Weiterbildungen und Trainingseinheiten für Rettungsdienstpersonal (etwa alle 3 Monate) und Leitstellenpersonal (etwa alle 6 Monate). Die Änderungen wurden in allen Rettungswachen des Saarlandes schriftlich ausgehängt und außerdem in den Lehrplan der Ausbildungsstellen aufgenommen.

In den Kontrollwochen wurden bei Vorliegen von Schlaganfallsymptomen nur Notarzt und Rettungsdienst alarmiert. Nach Anamnese, klinischer Untersuchung und einem Blutzuckertest erfolgte die Triage der Patienten in eine geeignete Klinik. Wenn nach den klinischen Beurteilungskriterien (LAMS ≥ 4) der Verdacht auf eine LVO bestand, wurden sie direkt in ein NVZ transportiert, andernfalls erfolgte die Triage in die nächstgelegene Klinik mit Stroke Unit. Dort wurde eine sofortige cerebrale Bildgebung und eine Laboranalyse durchgeführt und die Weiterbehandlung erfolgte nach klinikinternem Standard. Dadurch konnte auch für Patienten der Kontrollgruppe durch die Studienteilnahme kein Nachteil entstehen. Über die Indikation zur Durchführung einer CT-Angiographie und damit die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie wurde von den Ärzten in der jeweiligen Klinik entschieden. Wurde ein Patient mit einer LVO oder ICB mit Indikation für eine spezifische Therapie in eine Klinik ohne entsprechende Möglichkeiten gebracht, wurde die Indikation für eine Sekundärverlegung in ein NVZ geprüft und gegebenenfalls eine „Bridging“-IVT durchgeführt.

Die für den konservativen Studienarm verantwortlichen ärztlichen Mitarbeiter wurden von der Rettungsleitstelle per Textnachricht auf ein speziell für diesen Zweck verwendetes Mobiltelefon (Stroke-Handy) über das Ereignis informiert. In der Meldung wurden der Name und das Alter des Patienten, der Einsatzort mit Adresse, die voraussichtliche Zielklinik, das Datum und die Uhrzeit des Ereignisses, die Uhrzeit der Alarmierung sowie die Verdachtsdiagnose mitgeteilt. Mit diesen Informationen konnte der Patient in der Klinik noch am selben Tag aufgesucht und nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien gegebenenfalls in die Studie eingeschlossen werden.

3.3.4 Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten

Bei allen Patienten wurde beim ersten Arztkontakt, nach 7 Tagen (± 1 Tag) und nach 90 Tagen (± 14 Tage) eine Anamnese und eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden auch möglicherweise eingetretene Komplikationen dokumentiert. An Tag 7 und Tag 90 wurde der Patient zur Nachbeobachtung in der Klinik visitiert. Sofern sich der Patient nicht mehr in stationärer Behandlung

befand, wurde er nach telefonischer Rücksprache zuhause besucht. Dokumentiert wurden der NIHSS-Wert vor dem Ereignis und zum Einschlusszeitpunkt sowie der mRS-Wert nach 90 Tagen.

3.4 Untersuchungsinstrumente

3.4.1 Die National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS)

Die NIHSS ist eine objektive und valide klinische Skala zur Quantifizierung eines neurologischen Defizits [54]. Die Skala wurde 1989 von Brott und Mitarbeitern zur Anwendung in klinischen Studien konfiguriert [26].

Sie besteht in der noch heute verwendeten Form aus elf Parametern, wobei der erste Parameter 3 Unterpunkte enthält. Je nach Ausmaß des neurologischen Defizits werden für jeden Parameter 0 bis 4 Punkte vergeben. Die Punkte werden zu einem Gesamt-Score addiert, sodass sich ein Maximalwert von 42 und einem Minimalwert von 0 ergibt.

Der NIHSS-Wert kann initial Aufschluss über die Schwere des Schlaganfalls geben, ebenso dient er der Nachbeobachtung und der Dokumentation des klinischen Verlaufs. Hierfür wird er in den aktuellen deutschen Leitlinien zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen empfohlen [73]. Die Untersuchung ist am Patientenbett in weniger als 10 Minuten durchführbar.

Die elf Parameter sind in *Tabelle 1* aufgelistet.

Tabelle 1: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

1	Bewusstseinslage
	Orientierung
	Befolgung von Aufforderungen
2	Störung der Okulomotorik
3	Gesichtsfeldausfall
4	Fazialisparese
5	Armmotorik
6	Beinmotorik
7	Ataxie der Extremitäten
8	Sensibilitätsstörung
9	Sprachstörung
10	Dysarthrie

11	Neglect
----	---------

Für jeden der Parameter sind standardisierte Anweisungen für den Untersucher verfügbar. Es sollte möglichst der erste Versuch des Patienten gewertet werden, sodass ein Übungseffekt, der zur Verbesserung einzelner Werte führen kann, ausgeschlossen bleibt. Eine Ausnahme stellt die Beurteilung der Sprache dar, bei der der beste Versuch des Patienten gewertet werden soll. Es werden nur die Parameter gewertet, die der Patient ausführen kann. Bei fehlender Beurteilbarkeit (zum Beispiel bei Amputation einer Extremität) werden keine Punkte vergeben. Für komatöse Patienten gibt es gesonderte Anweisungen, da die meisten Elemente für den Untersucher nicht beurteilbar sind [115].

Es wurden wiederholt Vorschläge zur Modifikation der Skala publiziert, jedoch konnte sich bisher keine dieser modifizierten Skalen in klinischen Alltag durchsetzen [110]. Eine genaue Darstellung der Skala mit Anweisungen für den Untersucher zeigt *Tabelle 11* im Anhang.

3.4.2 Die modifizierte Rankin-Skala

Die modifizierte Rankin-Skala ist eine häufig eingesetzte Skala zur Beurteilung der Pflegebedürftigkeit nach Erleiden eines Schlaganfalls [131]. Sie geht auf Publikationen des schottischen Neurologen John Rankin zurück, in denen er sich mit dem natürlichen Krankheitsverlauf und der Rehabilitation nach einem Schlaganfall beschäftigte [134]. Sie wurde später leicht abgeändert [21] und stellt bis heute eine valide und reliable Skala dar, die häufig Anwendung in klinischen Studien findet [14].

Sie umfasst sechs Grade der Behinderung einschließlich Tod, wobei Grad null keine Behinderung, Grad fünf schwere Behinderung und Grad sechs Tod infolge des Schlaganfalls bedeutet. Eine genaue Beschreibung der einzelnen Grade findet sich in *Tabelle 2*.

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala (mRS)

0	Keine Symptome
1	Keine Behinderung, alle relevanten Tätigkeiten des Alltags sind trotz einiger Einschränkungen zu bewältigen
2	Leichte Behinderung, alltägliche Aufgaben können größtenteils erledigt werden, allerdings besteht zeitweise Hilfebedarf
3	Mäßige Behinderung, es besteht Hilfebedarf, jedoch ist das Gehen noch ohne Unterstützung möglich
4	Mittelschwere Behinderung, es wird Hilfe bei der Körperpflege benötigt, Gehen ohne Unterstützung ist nicht möglich
5	Schwere Behinderung, es werden ständige pflegerische Hilfe und Aufsicht benötigt, Inkontinenz und Bettlägerigkeit

6	Tod
---	-----

Quelle: [25]

3.4.3 Die erweiterte FAST-Skala (cl-FAST)

FAST (Face, Arm, Speech, Time) ist ein Akronym zur schnellen Erkennung häufiger Leitsymptome eines Schlaganfalls und wird in Leitlinien der Fachgesellschaften als einfacher Screening-Test zur präklinischen Evaluation von Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall empfohlen [73]. Der Test umfasst eine plötzliche einseitige Armparese, Fazialisparese und Sprachstörung. Im Rahmen von bevölkerungsorientierten Aufklärungskampagnen wurde die Skala mitunter als Merkhilfe eingesetzt mit dem Ziel, das kollektive Bewusstsein für Schlaganfallsymptome zu steigern [71, 137]. Die drei Parameter sind in hohem Maße mit der späteren Diagnose eines Schlaganfalls assoziiert [70]. Die FAST-Skala wurde für die Zwecke der Studie um die Symptome plötzliche Bewusstseinsstörung (sudden loss of consciousness) und plötzliche Beinparese (sudden weakness of leg) erweitert (cl-FAST). Damit wird auch die typische Symptomatik für Gefäßverschlüsse im anterioren und posterioren Stromgebiet abgedeckt. Die cl-FAST-Skala mit Erläuterungen ist in *Tabelle 3* dargestellt.

Tabelle 3: cl-FAST

FACE	Plötzlich aufgetretene Schwäche der mimischen Muskulatur einer Gesichtshälfte (einseitig hängender Mundwinkel oder Asymmetrie beim Lächeln)
ARM	Plötzlich aufgetretene Armschwäche (Heruntersinken des Arms beim Armhalteversuch)
SPEECH	Plötzlich aufgetretene Sprachstörung (Verwaschene Sprache; Wortfindungsstörungen; Schwierigkeiten, Objekte in der Umgebung korrekt zu benennen)
TIME	Schnelles Handeln (Notruf, notfallmäßige Diagnostik und Therapie)
CONSCIOUSNESS	Plötzlicher Verlust oder plötzliche Trübung des Bewusstseins, die nicht anderweitig zu erklären sind
LEG	Plötzlich aufgetretene Beinschwäche (Heruntersinken eines Beins beim Beinhalteversuch)

3.5 Datensammlung

Um patientenbezogene Daten während des Einsatzes der Mobilen Stroke Unit zu dokumentieren, wurden Rohdatenprotokolle (Source Data Form, SDF-Bögen) verwendet. Dabei handelt es sich um

vorläufige Datenprotokolle, aus denen die Daten später in pseudonymisierte Fallberichtprotokolle (Case Report Form, CRF-Bögen) übertragen wurden. Die CRF-Bögen wurden außerdem zur Dokumentation bei den einzelnen Visiten des Patienten in der Klinik eingesetzt. Zudem wurden sie zum klinischen Monitoring verwendet und am Ende zur statistischen Auswertung herangezogen. Beide Protokolle sind in der Originalform in *Abbildung 11 und 12* im Anhang dargestellt.

3.5.1 Source Data Form (SDF)

Die in den SDF-Bögen dokumentierten Parameter sind zur Übersicht in *Tabelle 4* aufgeführt.

Tabelle 4: Übersicht über den Inhalt der SDF-Bögen

Demografische Patientendaten
Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund
Klinische Scores (NIHSS, mRS)
Zeitliche Variablen der MSU-Gruppe
Befund POC-Labor
Befund native bzw. vaskuläre Bildgebung
Therapieentscheidung
Triage
Lysekriterien
Lyseprotokoll
Blutdruckprotokoll

Abkürzungen: NIHSS=National Institutes of Health Stroke-Skala; mRS=modifizierte Rankin-Skala; MSU=Mobile Stroke Unit; POC-Labor=Point-of-Care-Labor; CT=Computertomografie.

3.5.2 Case Report Form (CRF)

Die CRF-Bögen enthielten die zu dokumentierenden Parameter der drei Patientenvisiten (Visite 1: Tag des Ereignisses, Visite 2: 7 Tage nach dem Ereignis $\pm 24h$ und Visite 3: 90 Tage nach dem Ereignis $\pm 14d$). Sie sind zur Übersicht für die einzelnen Visiten in *Tabelle 5* aufgelistet.

Tabelle 5: Übersicht über den Inhalt der Fallberichtprotokolle (CRF)

Visite 1	Demografische Patientendaten Ein- und Ausschlusskriterien Uhrzeit, Datum und Ort des Symptombeginns Klinischer Untersuchungsbefund Entfernung zum nächsten NVZ und zur nächsten RSU Art des Schlaganfalls
----------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Betroffener Gefäßabschnitt Zeitliche Variablen der MSU-Gruppe Zeitliche Variablen der Kontrollgruppe Laborbefund Blutdruck bei Erstkontakt und in der Klinik Schlaganfall-Risikofaktoren Interventionen
Visite 2	Klinischer Untersuchungsbefund EKG-Befund Ätiologie des Schlaganfalls Komplikationen
Visite 3	Klinischer Untersuchungsbefund Komplikationen Sekundärprophylaxe Zeitraum des stationären Aufenthalts Begleiterkrankungen und Begleitmedikation

Abkürzungen: NIHSS=National Institutes of Health Stroke-Skala; mRS=modifizierte Rankin-Skala; GCS=Glasgow Coma Scale; LAMS=Los Angeles Motor Scale; NVZ=Neurovaskuläres Zentrum; PSU=Primäre Stroke Unit; LVO=Large Vessel Occlusion; ICB=Intrazerebrale Blutung; M1=Segment 1 der Arteria cerebri media; A.=Arteria; MSU=Mobile Stroke Unit; EKG=Elektrokardiografie.

3.5.3 Definition der Endpunkte und Variablen

3.5.3.1 Zeitintervalle

Die Uhrzeiten, an denen die einzelnen Schritte stattfanden, wurden in den Protokollen dokumentiert. Anschließend wurden die Zeitintervalle aus den Uhrzeiten errechnet. Die zeitlichen Variablen in MSU- und Kontrollgruppe sind in *Tabelle 6* aufgelistet und im Anschluss definiert.

***Tabelle 6:* Übersicht über die dokumentierten zeitlichen Variablen in MSU- und Kontrollgruppe.**

Symptombeginn
Notruf
Alarmierung
Ankunft MSU/Klinik
Ende native Bildgebung
Ende vaskuläre Bildgebung
Ende POC-Labor/Zentrallabor
Therapieentscheidung und Triage

Beginn IVT
Beginn mechanische Thrombektomie
Ankunft NVZ

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit; CT=Computertomografie; MRT=Magnetresonanztomografie; POC=Point Of Care.

Anmerkungen: Die Auflistung dient der Übersicht und ist nicht chronologisch. Die Triage erfolgte in der Kontrollgruppe ebenfalls bereits am Einsatzort.

Die zeitlichen Variablen wurden vorab wie folgt definiert: *Symptombeginn* wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem die Symptome zum ersten Mal auftraten, bemerkt wurden oder der Patient zuletzt ohne Symptome gesehen wurde. Dies schließt auch Wake Up Strokes ein, bei denen der Patient mit Symptomen erwacht, der eigentliche Beginn jedoch unklar ist. Der Symptombeginn wurde bei MSU-Patienten in der Eigen- oder Fremdanamnese erfragt und vom MSU-Personal dokumentiert. Bei Kontrollpatienten konnte er bei unmöglicher oder unklarer Anamnese gegebenenfalls aus dem Notarztprotokoll entnommen werden.

Notruf wurde in MSU- und Kontrollgruppe als der Zeitpunkt definiert, an dem bei der Rettungsleitstelle in Saarbrücken der Notruf durch den Patienten oder eine Drittperson einging. Der Zeitpunkt wurde durch den verantwortlichen Disponenten protokolliert.

Die Variable *Alarmierung* wurde mit der Variable *Notruf* gleichgesetzt, da die Alarmierung von Rettungsdienst, Notarzt und MSU unmittelbar nach Eingang des Notrufs durch den Disponenten vorgenommen wurde, sofern Schlaganfallsymptome nach *clFAST* vorlagen. Geringe Latenzzeiten waren für beide Gruppen gleichermaßen möglich und wurden daher vernachlässigt. Der Zeitpunkt der Alarmierung der MSU in den Interventionswochen und des Notarztes in den Kontrollwochen wurde den Textnachrichten entnommen, die unmittelbar nach der Alarmierung von der Leitstelle auf das Stroke-Handy verschickt wurden.

Die beiden Variablen *Ankunft MSU* (MSU-Gruppe) und *Ankunft Klinik* (Kontrollgruppe) stellen für beide Gruppen den Auftakt für Schlaganfall-spezifische Diagnostik dar. *Ankunft MSU* wurde vom MSU-Personal protokolliert und war definiert als der Zeitpunkt des ersten Kontakts zwischen MSU-Arzt und Patient. *Ankunft Klinik* war definiert als Zeitpunkt der Übergabe zwischen Notarzt und aufnehmendem Arzt in der Notaufnahme. Der Zeitpunkt wurde prospektiv entweder direkt durch den Arzt in der Notaufnahme oder noch am Aufnahmetag durch ärztliches Personal der Klinik dokumentiert. Für diejenigen Patienten, die einem NVZ zugeführt wurden, war *Ankunft NVZ* analog dazu als der Zeitpunkt definiert, an dem die Übergabe des Notarztes (MSU- und Kontrollgruppe) an den Arzt in der Notaufnahme des NVZ erfolgte.

Ende native Bildgebung und *Ende vaskuläre Bildgebung* wurden in der MSU-Gruppe als die Zeitpunkte definiert, an denen ausreichend gut beurteilbare CT-Bilder vorlagen, auf deren Grundlage eine Therapieentscheidung und Triage vorgenommen werden konnte. Die Zeiten wurden vom MSU-Personal dokumentiert. Bei der Kontrollgruppe wurden die im Bildarchivierungssystem der jeweiligen Klinik gespeicherten Freigabezeiten der CT- oder MRT-Bilder am Tag der Untersuchung protokolliert.

IVT wurde als der Zeitpunkt festgelegt, an dem der rtPA-Bolus intravenös verabreicht wurde. Bei geeigneten Patienten wurde die IVT in der MSU-Gruppe am Einsatzort eingeleitet und in der Klinik gegebenenfalls fortgeführt, in der Kontrollgruppe wurde in der Notaufnahme der Klinik begonnen. *Mechanische Thrombektomie* wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem die Leistenarterie für die Intervention in der Klinik punktiert wurde („groin puncture“).

Ausgewertet wurden die Zeitintervalle *Symptombeginn bis Notruf* (MSU- und Kontrollgruppe), *Alarmierung bis Ankunft MSU* (MSU-Gruppe) und *Alarmierung bis Ankunft Klinik* (Kontrollgruppe), *Alarmierung bis Ende native Bildgebung* und *Alarmierung bis Ende vaskuläre Bildgebung* (MSU- und Kontrollgruppe) sowie *Alarmierung bis Lyse* und *Alarmierung bis mechanische Rekanalisation* (MSU- und Kontrollgruppe). Außerdem wurde die gesamte OTT (Zeitintervalle *Symptombeginn bis IVT* und *Symptombeginn bis mechanische Thrombektomie*) berechnet.

3.5.3.2 Lyserate

Die Lyserate beschreibt die Anzahl an Patienten, die eine IVT mit rtPA erhielten, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten mit der durch cerebrale Bildgebung gesicherten Diagnose eines AIS. Patienten mit TIA oder Stroke Mimics wurden nicht in diese Subgruppe eingerechnet.

3.5.3.3 Thrombektomierate

Die Thrombektomierate ist die Anzahl an Patienten, die eine mechanische Katheter-Thrombektomie erhielten, im Verhältnis zur Gesamtzahl an Patienten mit einer durch CT-Angiographie gesicherten Diagnose einer LVO.

3.5.3.4 Klinisches Outcome

Klinisch-neurologische Untersuchungen fanden zum Einschlusszeitpunkt, an Tag 7 (± 1 Tag) und an Tag 90 (± 14 Tage) statt. Zur Beurteilung des klinischen Outcomes wurde der mRS-Wert an Tag 90 bestimmt.

3.5.3.5 Komplikationen

Als Sicherheits-Endpunkte wurden Komplikationen wie Schlaganfall-bedingter oder neurologisch bedingter Tod an Tag 7 (tödlicher ischämischer Schlaganfall oder Re-Infarkt, tödliche primäre oder sekundäre ICB) sowie nicht tödlicher Re-Infarkt, nicht tödliche sekundäre ICB (Verschlechterung des NIHSS ≥ 4) und nicht tödliches symptomatisches Hirnödem (Verschlechterung des NIHSS ≥ 4) erfasst. An weiteren Komplikationen wurden periphere Blutung, Krampfanfall, Sepsis, Thrombose,

Lungenarterienembolie, akutes Nierenversagen und allergische Reaktionen auf Röntgenkontrastmittel dokumentiert.

3.5.3.6 Distanz zum Einsatzort

Die Distanz zum Einsatzort wurde in der MSU-Gruppe als Luftlinien-Entfernung vom MSU-Standort zum Einsatzort definiert. Für die Kontrollgruppe wurde die Luftlinien-Entfernung von der dem Einsatzort nächstgelegenen Rettungswache zum Einsatzort berechnet, da der Standort des alarmierten Rettungsmittels retrospektiv nicht zurückverfolgt werden konnte. Die Distanzen wurden mittels Google Maps ermittelt.

3.5.3.7 Diagnosen

Jeder in die Studie eingeschlossene Patient erhielt eine der folgenden Diagnosen:

- Ischämischer Schlaganfall
 - mit LVO
 - ohne LVO
- Intrazerebrale Blutung
- TIA
- Stroke Mimics
 - Krampfanfall
 - hypertensive Enzephalopathie
 - Delir
 - Intoxikation
 - Periphere Nervenläsion

3.5.3.8 Therapie

Als Therapie des AIS standen folgende Konzepte zur Auswahl:

- Intravenöse Thrombolyse (IVT)
- Mechanische Katheter-Thrombektomie
- „Bridging“ mit IVT bis zum Start der mechanischen Katheter-Thrombektomie
- Überwachung auf einer Stroke Unit ohne spezifische rekanalisierende Maßnahmen (aufgrund individueller Erwägungen wie Patientenwunsch, Komorbiditäten, Kontraindikationen etc.)

3.6 Ethik und Überwachung der Studie

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigte am 25. Juli 2014 die Durchführung der Studie auf der Grundlage des Studienprotokolls und der Patienteninformation mit der schriftlichen Einwilligungserklärung (*Abbildung 13* im Anhang; AZ-71/74). Die Studie wurde von einem unabhängigen Klinischen Monitor des Interdisziplinären Zentrums Klinische Studien (IZKS) der

Universitätsmedizin Mainz überwacht. Alle bildgebenden Verfahren (CT- und MRT-Bilder einschließlich Bilder der CT- und MR-Angiografie) wurden extern hinsichtlich des Vorhandenseins einer LVO oder ICB verblindet reevaluiert. Dafür wurde ein spezialisiertes neuroradiologisches Zentrum (Abteilung für Neurowissenschaften der medizinischen Fakultät der Anglia Ruskin Universität in Chelmsford, GB) herangezogen.

3.7 Statistische Analyse

Als Software für die statistische Analyse wurden IBM SPSS Statistics Version 23.0.0.2 für Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) und Cytel Studio Version 10 (Cytel Software Corporation, Cambridge, MA, USA) verwendet. Für die Auswertung der Endpunkte, die ein Verhältnis zwischen beiden Gruppen abbilden, wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Test und der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Die Zeitintervalle wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und mit dem Wilcoxon-Rangsummentest für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht. Der mRS-Wert an Tag 90 wurde mittels logistischer Regression analysiert, adjustiert nach mRS-Ausgangswert und Einzugsgebiet. Die Inzidenz und Schwere von Komplikationen wurde für alle eingeschlossenen Patienten des jeweiligen Studienarms angegeben und nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) klassifiziert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Genauigkeit der Triage in die geeignete Klinik nach zugrundeliegender Ätiologie. Die Schätzung der erforderlichen Stichprobengröße basierte auf der Annahme, dass beim optimierten konventionellen Management ein Anteil an richtig triagierten Patienten von 80% und beim MSU-basierten Management von über 95% erreicht würde. Unter dieser Annahme wäre mit einer Stichprobe von $n=232$ eine Teststärke von 90% erreicht worden. Damit wäre ein Unterschied zwischen beiden Gruppen in einer sequentiellen Analyse mit einer geplanten Zwischenanalyse bei der Hälfte der Patienten ($n=116$) feststellbar gewesen. Die Nullhypothese der Studie besagt, dass es keinen Unterschied bezüglich des primären Endpunkts zwischen MSU-Gruppe und Kontrollgruppe gibt. Die Alternativhypothese lautet, dass sich ein Unterschied feststellen lässt. Die Studie sollte abgebrochen werden, sobald die Nullhypothese auf einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,00305$ (O'Brien-Fleming Grenze) hinsichtlich des primären Endpunkts zurückgewiesen werden konnte. Zur Planung der Zwischenanalyse wurde die East Software Version 4 von Cytel, für die Analyse selbst SAS Version 9.4 (SAS Institute Incorporated, Cary, NC, USA) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Die bei der Schätzung der Stichprobengröße ursprünglich vorgesehenen 232 Patienten waren nicht erforderlich, um die Nullhypothese auf dem festgelegten Signifikanzniveau zurückzuweisen. Bereits nach der geplanten Zwischenanalyse bei 116 Patienten zeigte sich eine ausreichende Teststärke, um einen Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des primären Endpunkts feststellen zu können. Damit war das festgelegte Kriterium zum Abbruch der Studie erfüllt, eine ausreichende Teststärke für weitere Endpunkte war nicht erforderlich.

Für die Studie wurden insgesamt 824 Patienten gescreent, von denen 116 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. In die MSU-Gruppe wurden 63 Patienten, die Kontrollgruppe 53 Patienten eingeschlossen.

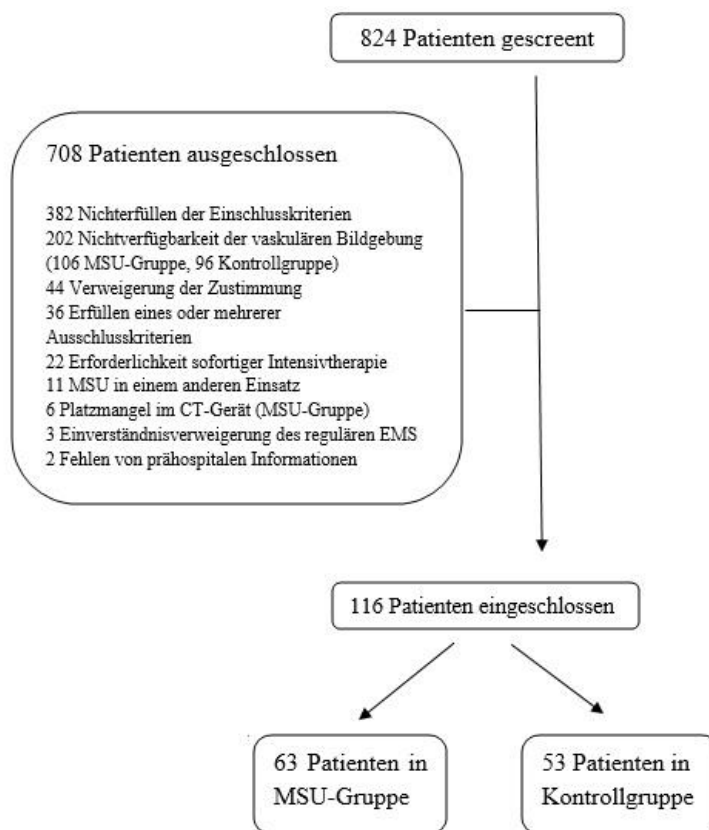


Abbildung 4: Flusschema mit Ursachen für den Studienausschluss.

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, CT=Computertomographie, EMS=Emergency Medical Service.

Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss von der Studie (n=708) waren ein Nichterfüllen der Einschlusskriterien (n=382) und das Vorliegen eines oder mehrerer Ausschlusskriterien (n=238). Einzelheiten zu den häufigsten Ausschlusskriterien sind *Abbildung 4* zu entnehmen.

4.2 Demografische Daten

In *Tabelle 7* sind die demografischen Daten der Stichprobe gegenübergestellt. Das mittlere Alter der Patienten liegt mit 75 ± 11 Jahren in der MSU Gruppe und 74 ± 11 Jahren in der Kontrollgruppe in einem ähnlichen Bereich. In der MSU-Gruppe ist mit 27 /63 Patienten (42,9%) das männliche Geschlecht etwas häufiger vertreten als in der Kontrollgruppe mit 17/53 Patienten (32,1%).

4.3 Medizinische Daten

Die relevanten medizinischen Ausgangsdaten der Stichprobe finden sich ebenfalls in *Tabelle 7*. Aufgeführt sind die Schlaganfall-Risikofaktoren, der NIHSS-Wert zum Einschlusszeitpunkt, der mRS-Wert vor dem Ereignis, das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zum Absetzen des Notrufs, die Distanz des Rettungsmittels bis zum Einsatzort und die Diagnose zum Zeitpunkt der Entlassung.

4.3.1 Risikofaktoren

In der Kontrollgruppe lässt sich eine Tendenz zu mehr Schlaganfall-Risikofaktoren feststellen. Insbesondere war der Anteil an Patienten mit dem Hauptrisikofaktor Vorhofflimmern oder -flattern in der Kontrollgruppe mit 30,2% annähernd doppelt so hoch wie in der MSU-Gruppe mit 15,9%. Auch der Anteil an bereits früher erlittenen Schlaganfällen war in der Kontrollgruppe mit 35,8% höher als in der MSU-Gruppe mit 22,2%. Die arterielle Hypertonie war als zweiter Hauptrisikofaktor in beiden Gruppen mit über 80% am häufigsten vertreten, was auch mit epidemiologischen Daten vereinbar ist [12, 123]. Einzige Ausnahme ist die Hypercholesterinämie, welche in der MSU-Gruppe unwesentlich häufiger vorkam. Insgesamt stellt die Studienpopulation hinsichtlich der Risikofaktoren eine repräsentative Stichprobe dar.

4.3.2 Diagnosen

In der Kontrollgruppe ist ein deutlich höherer Anteil an gesicherten ischämischen Schlaganfällen vorhanden (MSU-Gruppe: n=32 (50,8%), Kontrollgruppe: n=39 (73,6%)). Der Anteil der LVOs an den ischämischen Schlaganfällen ist ebenfalls mit 9/39 (17,0%) in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der MSU-Gruppe mit 3/32 (4,8%). In der MSU-Gruppe liegen dafür mit 17/63 (27,0%) erheblich mehr TIAs vor als in der Kontrollgruppe mit 4/53 (7,5%). Auch die Stroke Mimics sind in der MSU-Gruppe mit 6/63 (9,5%) etwas häufiger vertreten als in der Kontrollgruppe mit 2/53 (3,8%). ICBs waren in beiden Gruppen mit n=8 ähnlich häufig (MSU-Gruppe: 12,7%, Kontrollgruppe: 15,1%).

4.3.3 Distanz zum Einsatzort

Die mittlere Entfernung der MSU von ihrem Standort zum Einsatzort in den Interventionszeiträumen war mit $6,6 \pm 3,5$ km etwas größer als die mittlere Entfernung der nächstgelegenen Rettungswache vom Einsatzort mit $4,0 \pm 2,3$ km in den Kontrollzeiträumen.

4.3.4 Grad der Behinderung vor dem Schlaganfall

Der mRS-Wert vor dem Schlaganfall beträgt in beiden Gruppen im Median 0 (IQR 0-1). Damit war der funktionell-neurologische Ausgangsbefund bei allen Patienten vor dem Ereignis in etwa vergleichbar.

4.3.5 Schwere des Schlaganfalls

Die Patienten der Kontrollgruppe sind gemessen am NIHSS-Wert deutlich schwerer von dem Schlaganfall betroffen als die Patienten der MSU-Gruppe. Der NIHSS-Wert liegt in der Kontrollgruppe im Median bei 8 (IQR 4-15), in der MSU-Gruppe bei 5 (IQR 3-11). Unter den Patienten mit durch Bildgebung gesicherten Schlaganfällen ist der Unterschied geringer ausgeprägt (MSU-Gruppe: 7 (IQR 4-15), Kontrollgruppe: 8 (IQR 4-15)). Dies kann auf den höheren Anteil an TIAs und Stroke Mimics in der MSU-Gruppe zurückgeführt werden, bei denen das neurologische Defizit in der Regel geringer ausgeprägt ist, sowie auf den höheren Anteil an gesicherten Infarkten und LVOs in der Kontrollgruppe.

Tabelle 7: Demografische und medizinische Daten der Studienpopulation

	MSU-Gruppe (n=63)	Kontrollgruppe (n=53)
Alter (Jahre)	75±11	74±11
Männliches Geschlecht	27 (42,9%)	17 (32,1%)
Risikofaktoren		
Arterielle Hypertonie ₁	52 (82,5%)	47 (88,7%)
Diabetes mellitus ₂	15 (23,8%)	15 (28,3%)
Vorhofflimmern oder -flattern	10 (15,9%)	16 (30,2%)
Nikotinabusus	13 (20,6%)	14 (26,4%)
Hypercholesterinämie ₃	31 (49,2%)	25 (47,2%)
früherer Schlaganfall	14 (22,2%)	19 (35,8%)
NIHSS-Score		
Gesamtzahl an Patienten	5 (3–11)	8 (4–15)
Patienten mit gesichertem Schlaganfall	7 (4–15)	8 (4–15)
mRS vor Schlaganfall	0 (0–1)	0 (0–1)
Symptombeginn bis Notruf (min)	83±99	63±89
Distanz zum Einsatzort (km)	6,6±3,5	4,0±2,3
Diagnose bei Entlassung		
Ischämischer Schlaganfall	32 (50,8%)	39 (73,6%)
LVO	3 (4,8%)	9 (17,0%)
Keine LVO	29 (46,0%)	30 (56,6%)
Intrakranielle Blutung	8 (12,7%)	8 (15,1%)
TIA	17 (27,0%)	4 (7,5%)

Stroke mimics	6 (9,5%)	2 (3,8%)
<i>Delir</i>	2 (3,2%)	0
<i>Hypertensive Encephalopathie</i>	0	1 (1,9%)
<i>Krampfanfall</i>	1 (1,6%)	1 (1,9%)
<i>Intoxikation</i>	1 (1,6%)	0
<i>Periphere Nervenläsion</i>	2 (3,2%)	0

Anmerkungen: Die Werte sind als Median (Interquartilsabstand), Mittelwert \pm Standardabweichung oder Anzahl n (%) angegeben.

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit; NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale; mRS=modifizierte Rankin-Skala.

Fußnoten: ₁ bekannte arterielle Hypertonie oder antihypertensive Therapie; ₂ bekannter Diabetes mellitus, antidiabetische Therapie oder HbA_{1c} >6,5%; ₃ Gesamtcholesterin im Serum >200 mg/dl, LDL (low density lipoprotein) >130 mg/dl oder lipidsenkende Therapie.

4.4 Endpunkte

4.4.1 Zeitintervalle

4.4.1.1 Symptombeginn bis Notruf

Das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zum Absetzen des Notrufs unterscheidet sich in beiden Gruppen deutlich. In der MSU-Gruppe beträgt es im Mittel 83 \pm 99 Minuten, in der Kontrollgruppe 63 \pm 89 Minuten (*Tabelle 7*). Bei Patienten der MSU-Gruppe wurde damit die Rettungskette rund 20 Minuten später aktiviert als bei Patienten der Kontrollgruppe. Bei Betrachtung von *Abbildung 5* fällt zudem auf, dass dieses Zeitintervall das einzige ist, das in der MSU-Gruppe länger ausfällt als in der Kontrollgruppe.

4.4.1.2 Alarmierung bis Ankunft MSU/Ankunft Klinik

In der MSU-Gruppe war die Dauer von der Alarmierung bis zur Ankunft der MSU am Einsatzort um 31,1 Minuten (95%-KI 27,5–34,8) kürzer als in der Kontrollgruppe die Dauer von der Alarmierung bis zur Ankunft in der Klinik. Die MSU war im Mittel nach 10,3 \pm 3,6 Minuten am Einsatzort, in der Kontrollgruppe betrug die Dauer bis zur Ankunft in der Klinik im Mittel 41 \pm 13 Minuten. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

4.4.1.3 Alarmierung bis Ende native Bildgebung und Ende vaskuläre Bildgebung

Auch die mittlere Dauer von der Alarmierung bis zum Ende der nativen zerebralen Bildgebung ist in der MSU-Gruppe mit 39,3 \pm 7,8 Minuten signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe mit 80 \pm 40 Minuten ($p < 0,0001$). Gleiches gilt für die vaskuläre Bildgebung: In der MSU erhielten Patienten im Mittel 47,8 \pm 8,8 Minuten nach der Alarmierung eine intrakranielle Gefäßdarstellung mittels CT-Angiographie, in der Kontrollgruppe nach 686 \pm 1549 Minuten ($p = 0,009$).

4.4.1.4 Alarmierung bis IVT

Das entscheidende Zeitintervall von der Alarmierung bis zur intravenösen Thrombolyse liegt in der MSU-Gruppe im Mittel bei 50 ± 10 Minuten, in der Kontrollgruppe bei 85 ± 30 Minuten. Es ist damit beim MSU-basierten Schlaganfallmanagement ebenfalls signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe ($p=0,0009$) mit einer mittleren Differenz von 34,7 Minuten (95%-KI 16,7-52,7).

4.4.1.5 Alarmierung bis mechanische Thrombektomie

Das Zeitintervall von der Alarmierung bis zur mechanischen Thrombektomie liegt bei den 3 Patienten mit LVO in der MSU-Gruppe bei 109, 114 und 200 Minuten (Mittelwert: 141 ± 51 Minuten). In der Kontrollgruppe liegt der Mittelwert für alle 9 Patienten mit LVO bei 183 ± 84 Minuten. Für einen Vergleich zwischen MSU- und Kontrollgruppe liegen zu wenige Werte vor.

4.4.1.6 Alarmierung bis Ankunft NVZ

Eine Indikation für den Transport in ein neurovaskuläres Zentrum lag bei insgesamt 28 der 116 Patienten vor. In der MSU-Gruppe wurden 11 Patienten (8 mit ICB, 3 mit LVO), in der Kontrollgruppe 17 Patienten (8 mit ICB, 9 mit LVO) einem NVZ zugeführt. Die Dauer von der Alarmierung bis zur Ankunft im NVZ lag in der MSU-Gruppe bei 86 ± 19 Minuten, in der Kontrollgruppe bei 134 ± 86 Minuten ($p=0,082$). Der Unterschied in den Zeitintervallen ist nicht statistisch signifikant, dennoch ist eine Tendenz hin zu kürzeren Zeiten in der MSU-Gruppe festzustellen.

4.4.1.7 Symptombeginn bis IVT

Das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur intravenösen Thrombolyse betrug in der MSU-Gruppe ($n=14$) im Mittel 120 ± 79 Minuten (Median: 91 (IQR 61-166) Minuten), in der Kontrollgruppe ($n=14$) im Mittel 126 ± 54 Minuten (Median: 105 (IQR 88-175) Minuten, $p=0,359$). In der MSU-Gruppe war bei 2 von 16 Patienten mit IVT der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns unklar, weshalb dieses Zeitintervall nur bei 14 Patienten angegeben werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt nicht vor.

4.4.1.8 Symptombeginn bis mechanische Thrombektomie

Die Zeitintervalle vom Symptombeginn bis zur mechanische Thrombektomie betragen für die 3 MSU-Patienten 135, 165 und 570 Minuten und für die 4 Kontrollpatienten 79, 180, 335 und 353 Minuten. Bei 2 von 6 Patienten der Kontrollgruppe, die eine mechanische Thrombektomie erhielten, war der Zeitpunkt des Symptombeginns unklar. Aufgrund der wenigen verfügbaren Werte ist ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf dieses Zeitintervall nicht möglich.

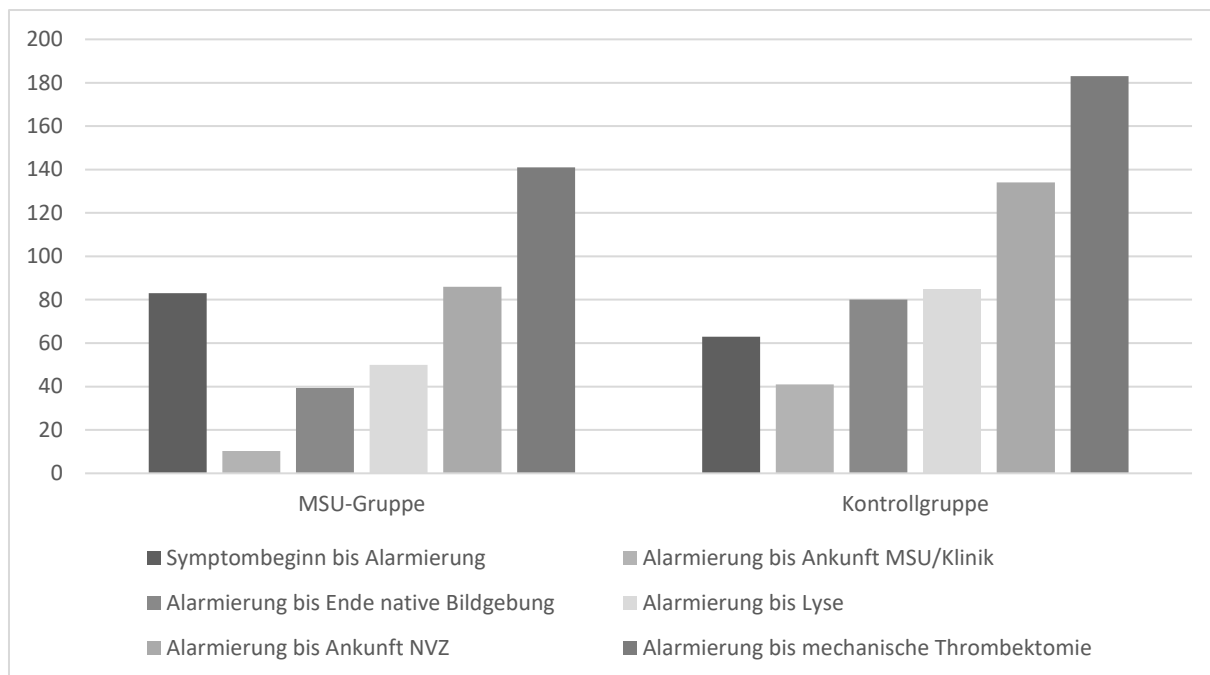


Abbildung 5: Säulendiagramm zur Gegenüberstellung der Zeitintervalle in MSU- und Kontrollgruppe

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, NVZ=Neurovaskuläres Zentrum

Anmerkungen: Die Werte sind als Mittelwerte in der Einheit *Minuten* angegeben. Da für das Zeitintervall *Alarmierung bis mechanische Thrombektomie* in der Kontrollgruppe nur 3 Werte verfügbar sind, ist der Mittelwert nicht aussagekräftig. Zur Gegenüberstellung aus Gründen der Übersicht wurde der Balken dennoch als Mittelwert angegeben.

4.4.2 Behandlungsraten

4.4.2.1 Lyserate

In der MSU-Gruppe erhielten 16 von 32 Patienten mit AIS eine Lysetherapie mit rtPA, was einer Behandlungsrate von 50% entspricht. Davon konnten 3 Patienten innerhalb der „golden hour“ (46, 53 und 59 Minuten) lysiert werden (18,8%). Bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie 61 Minuten nach Symptombeginn eingeleitet. In der Kontrollgruppe erhielten 14 von 39 Patienten mit AIS eine IVT, entsprechend einer Lyserate von 35,9%. Darunter war wiederum 1 Patient, bei dem die Therapie in der „golden hour“ (nach exakt 60 Minuten) eingeleitet wurde (0,7%).

4.4.2.2 Thrombektomierate

In der MSU-Gruppe erhielten 3 von 3 Patienten mit LVO (100%) eine mechanische Thrombektomie, in der Kontrollgruppe 6 von 9 Patienten (66,7%).

4.4.3 Klinisches Outcome

Das klinische Outcome wurde anhand des mRS-Werts an Tag 90 nach dem Ereignis evaluiert. Der Median aller 63 Patienten der MSU-Gruppe beträgt 1 (IQR 0-3), der Median aller 53 Patienten in der Kontrollgruppe 3 (IQR 1-5, $p=0,054$). Unter den Patienten mit gesichertem Schlaganfall in der MSU-

Gruppe (n=32) ergibt sich ein Median von 3 (IQR 0-4), in der Kontrollgruppe (n=39) ebenfalls ein Median von 3 (IQR 1-5, p=0,207).

Tabelle 8: Endpunkte

	MSU-Gruppe (n=63)	Kontrollgruppe (n=53)	p-Wert	Differenz (95%-KI)
Zeitintervalle (min)₁				
Alarmierung bis -				
<i>Ankunft MSU/Klinik</i>	10,3±3,6	41±13	<0,0001	31,1 (27,5–34,8)
<i>Ende native Bildgebung</i>	39,3±7,8	80±40	<0,0001	40,6 (29,6–51,7)
<i>Ende vaskuläre Bildgebung</i>	47,8±8,8	686±1549	0,009	638 (167–1109)
<i>Ankunft NVZ</i>	86±19	134±86	0,082	48,4 (-7,1–103,9)
<i>IVT</i>	50±10 (n=16)	85±30 (n=14)	0,0009	34,7 (16,7–52,7)
<i>Mechanische Thrombektomie</i>	109, 114, 200 ₂	183±84 (n=6)	0,4551	42,3 (84,3–168,9)
Symptombeginn bis -				
<i>IVT</i>	120±79 (n=14) ₅	126±54 (n=14)	0,359 ₃	
<i>Mechanische Thrombektomie</i>	135, 165, 570 ₂	79, 180, 335, 353 ₂		
Behandlungsraten				
IVT	16/32 (50)	14/39 (35,9)	0,16	14,1 (-8,8–37,1)
IVT in der „golden hour“	3/16 (18,8)	1/14 (0,7)		
Mechanische Thrombektomie	3/3 (100)	6/9 (66,7)		
Outcome mRS an Tag 90₄				
Gesamt	1 (0–3)	3 (1–5)	0,1482	
Gesicherte Schlaganfälle	3 (1–4)	3 (1–5)	0,1176	

Anmerkungen: Die Werte sind als Anzahl n (%) aufgeführt, Ausnahmen sind als solche markiert. Es wurde der χ^2 -Test durchgeführt.

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit; min=Minuten; KM=Kontrastmittel; NVZ=Neurovaskuläres Zentrum; ICB=Intrazerebrale Blutung; LVO=Large Vessel Occlusion; IVT=Intravenöse Thrombolyse; mRS=modifizierte Rankin-Skala; RSU=Regionale Stroke Unit.

Fußnoten: ₁ Werte sind als Mittelwert (MW)±Standardabweichung angegeben. Wenn nicht anders angegeben, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben zur Prüfung auf Signifikanz durchgeführt; ₂ für diese Variablen sind alle verfügbaren Werte einzeln angegeben; ₃ der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Prüfung auf Signifikanz durchgeführt; ₄ Werte sind als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Prüfung auf Signifikanz durchgeführt; ₅ Bei 2 Patienten der MSU-Gruppe war der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns unklar.

4.4.4 Komplikationen

In der MSU-Gruppe überlebten 60 von 63 Patienten (95,2%) die ersten 7 Tage nach dem Ereignis. Die 3 Todesfälle (4,8%) waren allesamt auf eine primäre ICB zurückzuführen. In der Kontrollgruppe überlebten 49 (92,5%) von 53 Patienten, auch hier waren alle 4 Todesfälle (7,5%) durch eine primäre

ICB bedingt. Zusätzlich erlitten 2 Patienten (3,8%) aus der Kontrollgruppe einen nicht tödlichen ischämischen Re-Infarkt, 1 Patient (1,9%) eine nicht tödliche sekundäre ICB, und 3 Patienten (5,7%) ein nicht tödliches Hirnödem. An weiteren schweren Komplikationen sind in der MSU-Gruppe ein Patient mit Krampfanfall (1,6%), ein Patient mit akutem Nierenversagen (1,6%) und ein weiterer mit einer allergischen Reaktion auf Röntgenkontrastmittel (1,6%) sowie zwei Patienten mit Sepsis (3,2%) zu nennen. In der Kontrollgruppe erlitt ein Patient einen Krampfanfall (1,9%) und ein weiterer eine Sepsis (1,9%). *Tabelle 9 fasst die vordefinierten Sicherheits-Endpunkte zur Übersicht zusammen.*

Tabelle 9: Sicherheits-Endpunkte

	MSU-Gruppe (n=63)	Kontrollgruppe (n=53)
Sicherheits-Endpunkte₁		
Überleben	60 (95,2)	49 (92,5)
Schlaganfall-/neurologisch bedingter Tod	3 (4,8)	4 (7,5)
<i>Tödlicher ischämischer Schlaganfall</i>	0 (0)	0 (0)
<i>Tödlicher Re-Infarkt</i>	0 (0)	0 (0)
<i>Tödliche primäre ICB</i>	3 (4,8)	4 (7,5)
<i>Tödliche sekundäre ICB</i>	0 (0)	0 (0)
Nicht tödlicher Re-Infarkt	0 (0)	2 (3,8)
Nicht tödliche sekundäre ICB (Verschlechterung des NIHSS _≥ 4)	0 (0)	1 (1,9)
Nicht tödliches Hirnödem (Verschlechterung des NIHSS _≥ 4)	0 (0)	3 (5,7)
Weitere Komplikationen		
Blutung peripher	0 (0)	0 (0)
Krampfanfall	1 (1,6)	1 (1,9)
Sepsis	2 (3,2)	1 (1,9)
Thrombose/Lungenarterienembolie	0 (0)	0 (0)
Akutes Nierenversagen	1 (1,6)	0 (0)
Allergische Reaktion auf KM ₂	1 (1,6)	0 (0)

Anmerkungen: Die Werte sind als Anzahl n (%) angegeben.

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit; ICB=intrazerebrale Blutung; NIHSS=National Institutes of Health Stroke-Skala; KM=Kontrastmittel.

Fußnoten: ₁ Die Sicherheits-Endpunkte beziehen sich auf Tag 7 nach dem Ereignis; ₂ Hautausschlag, der erfolgreich mit Antihistaminika und Glukokortikoiden behandelt wurde.

5 Diskussion

Es gibt hinreichende Evidenz dafür, dass das Outcome nach einem ischämischen Schlaganfall besser ausfällt, je kürzer die Dauer bis zur ursächlichen Therapie (intravenöse Thrombolyse oder mechanische Thrombektomie) ist [101, 106]. Dennoch haben in westlichen Ländern noch immer zu wenig Patienten Zugang zu diesen wirksamen Therapieformen [147, 148]. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass ein Großteil der Schlaganfallpatienten in dem engen Zeitfenster von 4,5 Stunden (intravenöse Thrombolyse) beziehungsweise 6 Stunden (mechanische Katheter-Thrombektomie), in dem die Therapien wirksam und sicher sind, die Klinik nicht rechtzeitig erreichen. Es gibt zahlreiche Konzepte zur Verbesserung des Zeitmanagements in der Schlaganfallversorgung, die einerseits auf eine Steigerung der Effizienz prähospitaler und intrahospitaler Prozesse und andererseits auf eine Umstrukturierung der herkömmlichen Abläufe abzielen. Einen innovativen Ansatz zu solch einer Umstrukturierung stellt das Mobile Stroke Unit-Konzept dar. Die vorliegende Studie evaluiert den Einfluss einer prähospitalen Diagnostik und Therapie mit einer MSU auf die Dauer von der Alarmierung bis zur Bildgebung und bis zur jeweiligen Therapie, die Behandlungsraten und das funktionelle Outcome.

5.1 Stichprobe

Die Stichprobengröße der Studie betrug $n=116$ und lag damit in einem ähnlichen Bereich wie in den meisten anderen bisher publizierten MSU-Studien [102, 157, 168]. Einzige Ausnahme stellt die Berliner PHANTOM-S-Studie mit $n=410$ dar [42]. Die relativ kleine Stichprobe der aktuellen Studie war durch die Tatsache bedingt, dass bereits nach der Interimsanalyse ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des primären Endpunkts zwischen beiden Gruppen vorlag. Ein statistisch signifikanter Unterschied in den sekundären Endpunkten (Behandlungsraten, Outcome) hätte eine höhere Teststärke (Power) erfordert.

Bei den finalen Diagnosen ist ein Ungleichgewicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen: In der Kontrollgruppe liegt ein höherer Anteil an radiologisch gesicherten ischämischen Schlaganfällen und LVOs, in der MSU-Gruppe ein höherer Anteil an TIAs und Stroke Mimics vor (Tabelle 5). Dieses Ungleichgewicht zulasten der Kontrollgruppe lässt sich auch bei den Schlaganfall-Risikofaktoren wiederfinden: In der Kontrollgruppe ist eine Tendenz hin zu einem höheren Risikoprofil zu verzeichnen. Dies erklärt zu einem Teil die nicht signifikanten Unterschiede im Outcome nach 90 Tagen (Tabelle 6). Dennoch entspricht die Verteilung der Diagnosen und Risikofaktoren in beiden Gruppen für sich genommen den Angaben epidemiologischer Daten [12, 123]. Es ist somit, wie auch in anderen MSU-Studien, insgesamt von einer repräsentativen Stichprobe auszugehen, die eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander gewährleistet [42, 102, 157, 168].

Für die Studie wurden 824 Patienten gescreent, von denen letztendlich nur 116 Patienten eingeschlossen wurden, was einem Anteil von rund 14% entspricht. Zu den häufigsten Ausschlussgründen zählen in MSU- wie Kontrollgruppe die Nichtverfügbarkeit einer CT-Angiographie. In der MSU-Gruppe war

diese zumeist durch technische Probleme mit dem mobilen CT-Gerät bedingt (*Abbildung 4*). Das in den Einschlusskriterien festgelegte Zeitfenster für den Studieneinschluss von 8 Stunden vom Symptombeginn bis zum Absetzen des Notrufs ist im Vergleich zu anderen MSU-Studien relativ lang. In der ersten Homburger MSU-Studie war ein maximales Zeitfenster von 2,5 Stunden definiert, um eine IVT in dem damals noch geltenden Lysezeitfenster von 3 Stunden gewährleisten zu können. Ähnliches gilt für die etwas später durchgeführte Berliner PHANTOM-S-Studie, in die Patienten nur bis maximal 4 Stunden nach Symptombeginn eingeschlossen wurden, um dem Zeitfenster von 4,5 Stunden gerecht zu werden. Somit war die Chance auf eine rtPA-Therapie in den Stichproben der beiden genannten Studien höher, denn es konnten keine Patienten aufgrund des Lysezeitfenster von der Therapie ausgeschlossen werden. In der aktuellen Homburger Studie dagegen, in der Patienten auch nach über 8 Stunden noch in die Studie eingeschlossen werden konnten, war ein zu später erster Kontakt des Patienten zum Stroke Team (>4 Stunden) ein häufiger Grund für den Ausschluss von der Lysetherapie. Das engere Zeitfenster für den Studieneinschluss in anderen Studien stellt also gewissermaßen eine Vorselektion der Patienten dar, die sich in nicht unerheblichem Ausmaß auf die Behandlungsraten innerhalb der Stichprobe auswirkt. In der PHAST-MSU-Studie aus Cleveland spielte die Zeit des Symptombeginns keine Rolle für den Studieneinschluss.

Zu Beginn der Studie in der zweiten Jahreshälfte 2015 waren relativ wenige Einschlüsse zu verzeichnen. Mitunter aus diesem Grund wurde das im Studienprotokoll definierte Einzugsgebiet mit Püttlingen als MSU-Standort nach etwa einem Jahr um ein zweites, benachbartes Einzugsgebiet mit einem MSU-Standort auf der Rettungswache Sankt Ingbert erweitert, woraufhin die Einschlussrate anstieg und bis Ende des Jahres 2017 im Wesentlichen konstant blieb.

5.2 Studiendesign

Die zweite Homburger MSU-Studie wurde als multizentrische Parallelgruppenstudie durchgeführt, die eine Kooperation von insgesamt 10 Kliniken im Saarland erforderte. Der Grund für dieses recht aufwändige Studiendesign war der Aspekt der Triage von Schlaganfallpatienten entweder in eine regionale Stroke Unit oder in ein neurovaskuläres Zentrum, abhängig von Art und Schwere des Krankheitsbildes. Auch in der Berliner PHANTOM-S-Studie [42], der Mercy Health MSU-Studie aus Toledo [102] und der PHAST-MSU-Studie aus Cleveland [157] wurden MSU-Patienten nach einem lokalen Protokoll nach Möglichkeit in die nächstgelegene adäquate Klinik mit Stroke Unit transportiert. In der ersten Homburger MSU-Studie dagegen wurden alle Patienten mit der MSU in die zentral im Einzugsgebiet gelegene Klinik für Neurologie des UKS eingeliefert [168]. In der aktuellen Studie, ebenso wie in der Berliner PHANTOM-S-Studie, wurden neben den MSU-Patienten auch die Kontrollpatienten in die nächstgelegene geeignete Klinik im Einzugsgebiet gebracht, um eine Vergleichbarkeit der Triage mit dem MSU-Arm zu gewährleisten. In allen anderen Studien wurden als Kontrollen nur solche Patienten eingeschlossen, die über den Rettungsdienst in die Notaufnahme der eigenen Klinik eingeliefert wurden.

Die zeitliche Aufteilung des MSU-basierten Managements und des Kontrollmanagements erfolgte in dieser Studie auf Basis einer Quasi-Randomisierung in Wochenblöcken. Diese Art der Randomisierung wurde zur Vermeidung von Confoundern, zum Beispiel durch Veränderungen der Witterungsbedingungen im jahreszeitlichen Verlauf, gewählt und wurde auf vergleichbare Weise in der ersten Homburger Studie und in der PHANTOM-S-Studie durchgeführt [42, 168]. In den amerikanischen Studien hingegen wurden die MSU-Daten in einem fortlaufenden Zeitraum erhoben [22, 102, 122, 157].

Die MSU-Intervention wurde in dieser Studie mit einem optimierten prähospitalen Management verglichen. Studien weisen darauf hin, dass Leitstellen-Disponenten Schlaganfälle nur in 45-83% der Fälle richtig erkennen [27, 82, 105]. Weiterbildungseinheiten für Disponenten und Rettungssanitäter haben sich in früheren Studien als effektiv im Hinblick auf das Zeitmanagement erwiesen [15] und wurden auch im Rahmen dieser Studie in drei- bis sechsmonatigen Abständen durchgeführt. Auch in der Mercy Health MSU-Studie aus Toledo wurden vergleichbare Trainingseinheiten vor dem Start der Intervention absolviert [102]. Standardisierte Screening-Skalen können darüber hinaus zu einer schnelleren und sichereren Erkennung von Schlaganfallsymptomen beitragen. Die Leitlinie der AHA empfiehlt aus diesem Grund sowohl für Disponenten als auch für Rettungssanitäter den Einsatz solcher einfachen Instrumente zur Erkennung von Schlaganfällen [130]. In dieser Studie wurden Schlaganfallsymptome nach einer modifizierten FAST-Skala (clFAST, *Tabelle 3*) vom Disponenten abgefragt und von Rettungsdienst und Notarzt vor Ort verifiziert. Diese Skala wird in ihrer ursprünglichen, nicht modifizierten Form im europäischen Raum häufig verwendet, ihre Sensitivität wird von den Autoren in ihrer ursprünglichen Form mit 79% und der positive prädiktive Wert mit 78% angegeben [71]. Auch in einer aktuellen Studie aus Schweden zeigte sich, dass die drei Symptome der FAST-Skala, neben weiteren Faktoren, in hohem Maße mit der späteren Diagnose eines Schlaganfalls assoziiert waren [70]. In der ersten Homburger MSU-Studie wurde für diesen Zweck die ROSIER-Skala eingesetzt [120, 168], in Cleveland die Cincinnati Prehospital Stroke Scale [97, 157], eine vor allem im amerikanischen Raum geläufige Skala.

In Deutschland muss bei Verdacht auf Schlaganfall aufgrund des potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildes immer ein Notarzt zum Einsatzort entsandt werden. Aus diesem Grund war in dieser Studie, ebenso wie in den beiden vorangegangenen deutschen Studien, mindestens ein ärztlicher Mitarbeiter an Bord der MSU. In den beiden Homburger Studien war außerdem zusätzlich ein Neuroradiologe für die Bedienung des CT-Geräts im Einsatz. In den USA gelten andere gesetzliche Regelungen, weshalb beispielsweise die Mobile Stroke Treatment Unit (MSTU) aus Cleveland auch lediglich mit einem Rettungssanitäter, Krankenpfleger und CT-Techniker besetzt werden kann [157]. Die Beurteilung der CT-Bilder erfolgte in der Clevelander Studie nicht wie in Homburg vor Ort, sondern durch Radiologen in der Klinik, die über ein Telemedizinssystem hinzugeschaltet wurden und die die Bilder in 99% der Fälle richtig interpretierten [77]. Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der

Telekommunikation sind gute mobile Netzwerke. In Zukunft wäre durch die schnelleren 5G-Netzwerke womöglich auch in Deutschland eine MSU-Besetzung komplett ohne ärztliches Personal möglich, was zu einer erheblichen Reduktion der Personalkosten führen würde [41]. Studienergebnisse aus Norwegen deuten überdies darauf hin, dass auch Ärzte anderer Fachrichtungen nach entsprechender Schulung die Befundinterpretation in Mobilen Stroke Units übernehmen könnten [75].

Die technische Ausstattung der Homburger MSU umfasste unter anderem ein Point-Of-Care (POC) - Laborsystem, welches eine Analyse der erforderlichen Laborwerte für die IVT ermöglichte und ein CT-Gerät zur multimodalen Bildgebung. POC-Labore haben sich schon in früheren Studien als sinnvoll für den Einsatz in Mobilen Stroke Units erwiesen [22, 42, 102, 157, 168] und auch in Notfallambulanzen können sie zu einer signifikanten Verkürzung der Zeit bis zur Therapieentscheidung beitragen [167]. Die multimodale CT-Bildgebung ermöglicht den Ausschluss einer Blutung vor der Einleitung einer IVT sowie die Diagnose von Stroke Mimics und weiteren zerebrovaskulären Pathologien. Die CT-Angiographie, die sich in Studien im prähospitalen Setting als zuverlässig erwiesen hat [79, 86], erlaubt in einem Zeitalter, in dem interventionelle Verfahren eine immer größere Rolle spielen, zusätzlich das schnelle Erkennen einer LVO und die Triage in ein neurovaskuläres Zentrum.

Das Einzugsgebiet der Homburger MSU-Studie zeichnet sich durch eine überwiegend ländliche Struktur mit kleinen Dörfern und wenigen Kleinstädten aus. Gerade ländliche Regionen sind im Hinblick auf die schnelle Verfügbarkeit Schlaganfall-spezifischer Therapien häufig unterversorgt [95], vor allem aufgrund der weiteren Distanzen bis zu den im urbanen Raum angesiedelten übergeordneten Schlaganfallzentren und der oftmals fehlenden Expertise kleinerer Kliniken in der zunehmend komplexer werdenden Schlaganfalltherapie [28, 118]. An dieser Stelle versucht das MSU-Modell anzusetzen: Mit einer Mobilen Stroke Unit wird das Krankenhaus zum Patienten gebracht und die kausale Therapie früher eingeleitet, sodass die wertvolle Zeit für den Transport in die Klinik sinnvoll genutzt werden kann. Es liegt auf der Hand, dass der Nutzen umso größer wird, je weiter die Distanzen zur nächstgelegenen Klinik im jeweiligen Gebiet sind. Für extrem entlegene Regionen wie zum Beispiel in Australien wäre sogar eine Air-MSU, also ein für die Schlaganfalldiagnostik und -therapie ausgestatteter Hubschrauber denkbar [169]. Alle anderen bisher publizierten MSU-Studien wurden dagegen in einem größtenteils städtischen Gebiet mit deutlich höherer Einwohnerdichte und Schlaganfallinzidenz durchgeführt. In der Berliner PHANTOM-S-Studie musste deshalb ein nicht unerheblicher Teil der Patienten (n=1288) während der Interventionswochen aufgrund simultaner Dispositionen des Stroke Emergency Mobile (STEMO) auf konventionelle Weise versorgt werden [42]. Um eine flächendeckende Versorgung von Schlaganfallpatienten mit dem MSU-Modell in städtischen Ballungsräumen zu gewährleisten, müssten in der Konsequenz mehrere Mobile Stroke Units gleichzeitig zum Einsatz kommen.

Wenn Mobile Stroke Units routinemäßig zum Einsatz kommen sollen, stellt sich nicht zuletzt die Frage nach der Kosteneffektivität solcher Projekte. In einer Hochrechnung auf der Basis der ersten

kontrollierten MSU-Studie aus Homburg kamen die Autoren zu der Einschätzung, dass der Einsatz einer Mobilen Stroke Unit durchaus mit einem positiven Nutzen-Kosten-Verhältnis einhergehen könnte. Die direkten, innerhalb eines Jahres aus dem MSU-Projekt entstandenen Kosten wurden dafür in Relation zu den potentiellen Gesundheitskosten gesetzt, die durch zu späte Einleitung der Therapie längerfristig entstehen würden, basierend auf der zeitabhängigen NNT und statistischen Hochrechnungen jährlicher Kosten in Abhängigkeit vom Outcome. Am höchsten ist das Nutzen-Kosten-Verhältnis in Gebieten mit hoher Populationsdichte und bei Einsparung von Einsatzpersonal. Des Weiteren ist die Reichweite des abgedeckten Einsatzgebiets für die Kostenfrage entscheidend. Selbst in ländlichen Regionen wäre der MSU-Einsatz noch mit einem positiven Nutzen-Kosten-Verhältnis assoziiert [41]. Auch in einer auf der Berliner PHANTOM-S-Studie basierenden Kostenhochrechnung wird der Benefit im Verhältnis zu den verursachten Kosten als positiv bewertet [62].

5.3 Zeitmanagement

Die Zeitintervalle können entweder mit dem Symptombeginn oder der Alarmierung als Startpunkt betrachtet werden. Eine Betrachtung der Alarmierung als Startpunkt hat den Vorteil, dass eine objektivere Beurteilung der Intervention möglich ist, denn auf die Latenz vom Symptombeginn bis zum Absetzen des Notrufs kann mit der Intervention kein Einfluss genommen werden. Hier kommen patienteneigene Faktoren ins Spiel, die im Anschluss diskutiert werden und denen mit anderen Ansätzen begegnet werden kann. Auf die Onset-to-Treatment-Time (OTT) wird in einem separaten Abschnitt eingegangen.

5.3.1 Die Zeitintervalle ab der Alarmierung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass dieses Konzept zu einer deutlichen Zeitersparnis gegenüber einem optimierten konventionellen Management führen kann, da wesentliche diagnostische Schritte wie Laboranalyse und Bildgebung bereits vor Ankunft in der Klinik durchgeführt werden können. Die native CT-Bildgebung stellt beim AIS durch die Möglichkeit zum Ausschluss einer Blutung den entscheidenden diagnostischen Schritt zur Stellung der Lyseindikation dar und wird in Leitlinien schnellstmöglich, spätestens jedoch innerhalb von 25 Minuten nach Ankunft in der Klinik, empfohlen [73]. Eine Mobile Stroke Unit verfügt bereits am Einsatzort über ein generatorbetriebenes CT-Gerät mit multimodaler Bildgebung inklusive CT-Angiographie. In dieser Studie konnte die mittlere Dauer von der Alarmierung der MSU beziehungsweise des Rettungsdienstes bis zum Ende der ersten nativen Bildgebung in der MSU-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr als halbiert werden (39,3±7,8 Minuten vs. 80±40 Minuten, $p<0,001$).

Obwohl die weltweite Anzahl an MSU-Projekten jährlich steigt, wurden bisher nur wenige zum Vergleich der Zeitintervalle geeignete Daten publiziert. Studien liegen zum Beispiel von MSU-Projekten aus Homburg (D), Berlin (D), Houston (TX, USA), Cleveland (OH, USA), Toledo (OH, USA) und Aurora (CO, USA) vor. In diesen Studien lag die Dauer von der Alarmierung bis zur ersten

Bildgebung wie in der aktuellen Studie unter 40 Minuten. In der MSU-Studie aus Texas war das Zeitintervall bis zur ersten Bildgebung nicht angegeben. Einen Vergleich des Zeitintervalls *Alarmierung bis CT* in den bisher veröffentlichten MSU-Studien zeigt *Abbildung 6*.

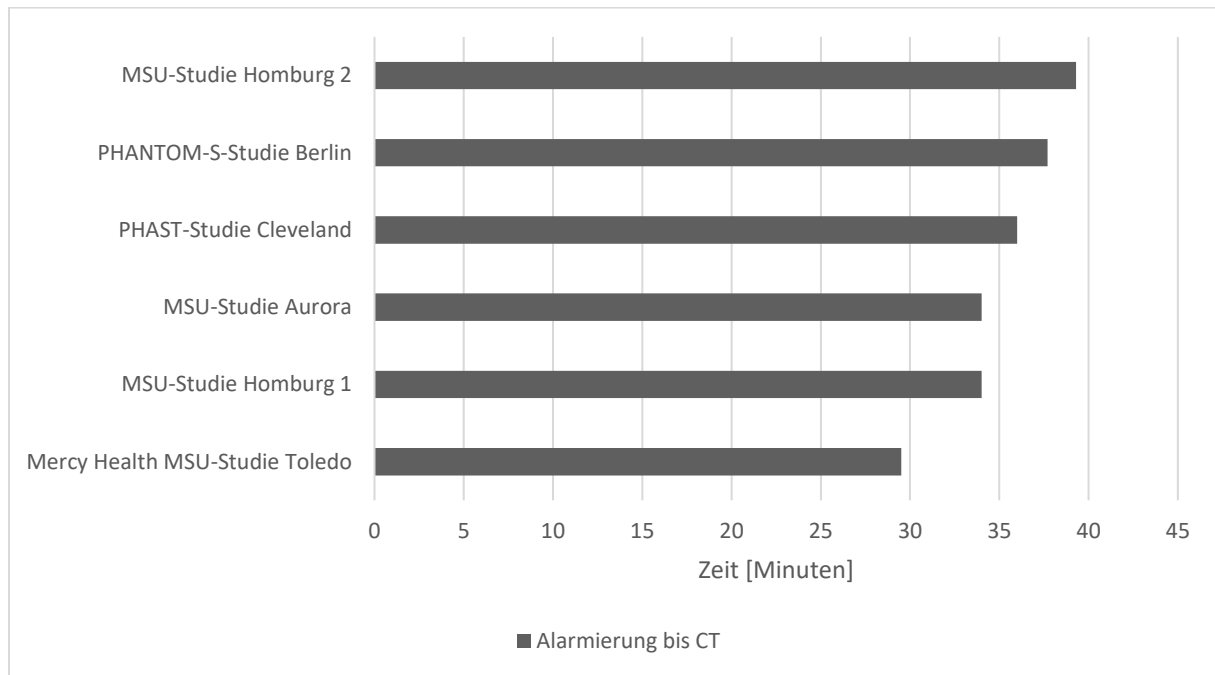


Abbildung 6: Vergleich der Zeitintervalle Alarmierung bis CT in den MSU-Studien

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, PHAST=Pre-Hospital Acute Stroke Treatment, PHANTOM-S=Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke, BEST-MSU=Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit, CT=Computertomografie

Anmerkungen: Die Werte sind als Mittelwerte angegeben. MSU-Studie Homburg 1 (2012) ist als Median angegeben, da die Mittelwerte nicht veröffentlicht wurden.

Quellen: PHAST-Studie Cleveland [157], PHANTOM-S-Studie Berlin [42], Mercy Health MSU-Studie Toledo [102], BEST-MSU Pilotstudie Houston [22], MSU-Studie Homburg 2012 [168]

Den Auftakt für eine Schlaganfall-spezifische Diagnostik in der Interventionsgruppe dieser Studie stellt die Ankunft der MSU am Einsatzort dar, welche im Mittel $10,3 \pm 3,6$ Minuten nach der Alarmierung erfolgte. In der Kontrollgruppe ist die notwendige Diagnostik erst nach Ankunft des Rettungswagens in der Zielklinik möglich, die wiederum 41 ± 13 Minuten nach der Rettungsdienstalarmierung stattfand. Alleine durch den Transfer in die Klinik gingen in der Kontrollgruppe somit rund 30 Minuten an wertvoller Zeit ohne spezifische Diagnostik verloren. Die Zeitersparnis mit dem MSU-Konzept ist damit vor allem durch die Verlegung der wichtigen und zeitintensiven Primärdiagnostik in die Prähospitalphase zu erklären, da die Zeitintervalle von der Ankunft der MSU (Interventionsgruppe) beziehungsweise von der Ankunft in der Klinik (Kontrollgruppe) bis zur Bildgebung und bis zur Lyse in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr aufweisen (*Tabelle 8*). Während des Transfers des Patienten mit der MSU in die Zielklinik wurde die Lysetherapie, anders als beim konventionellen

Verfahren, sofern eine entsprechende Indikation bestand, bereits eingeleitet, sodass während des Transfers keine Zeit ungenutzt verloren ging. Neuere Studien weisen zudem darauf hin, dass je nach Ätiologie (Ischämie oder Blutung) ein unterschiedlicher Zielblutdruck angestrebt werden sollte [7], was auch in aktuellen Leitlinien empfohlen wird [130]. Beim konventionellen Verfahren ist die Möglichkeit eines Ätiologie-basierten Blutdruckmanagements während des Transports in die Klinik im Gegensatz zum MSU-Konzept nicht gegeben. Auch die Zeit bis zur vaskulären Bildgebung konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich reduziert werden ($47 \pm$ Minuten vs. 686 ± 1549 Minuten, $p < 0,001$). Die sehr lange Dauer dieses Zeitintervalls in der Kontrollgruppe ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass Patienten in regionalen Stroke Units trotz vorliegender Indikation teilweise erst nach einer langen Latenzphase eine angiografische Gefäßdarstellung erhielten. Letztendlich war aufgrund der signifikant schnelleren Zeit bis zur ersten Bildgebung in der MSU-Gruppe auch die Dauer von der Alarmierung bis zur Lysetherapie mit einer Differenz von $34,7$ (95%-KI $16,7-52,7$) Minuten signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (50 ± 10 Minuten vs. 85 ± 30 Minuten, $p < 0,001$). Einen Vergleich des Zeitintervalls *Alarmierung bis IVT* in den bisherigen MSU-Studien in Form eines Balkendiagramms zeigt *Abbildung 7*.

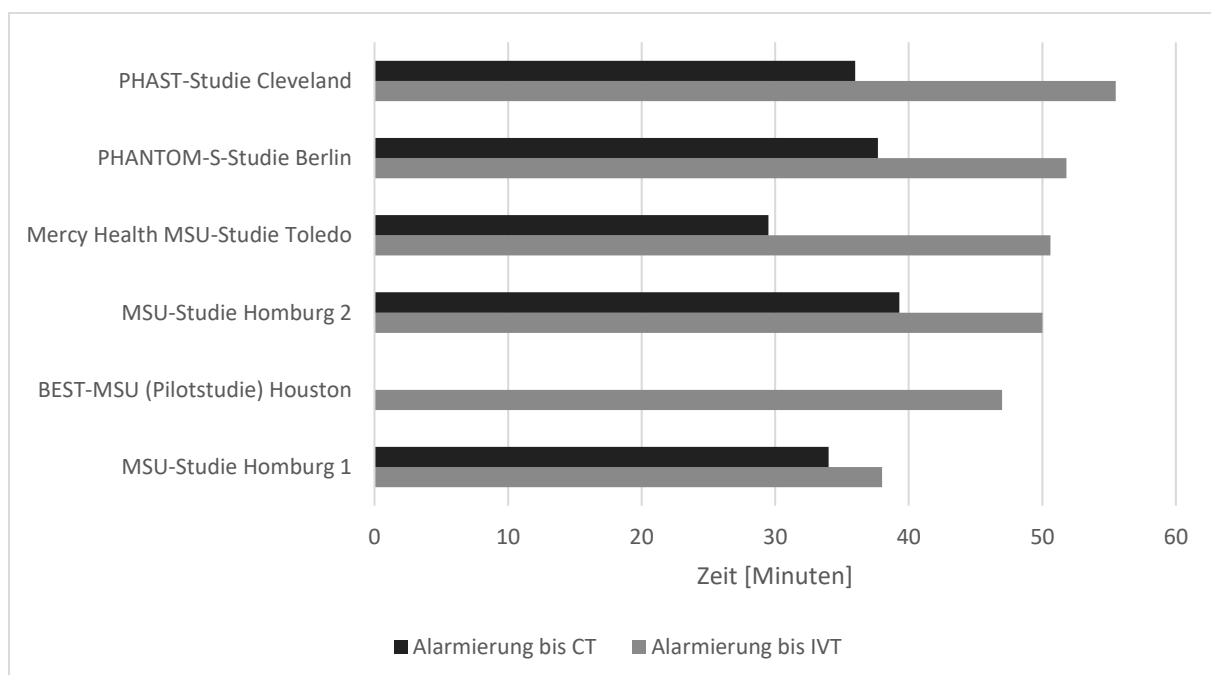


Abbildung 7: Vergleich der Zeitintervalle *Alarmierung bis IVT* und *Alarmierung bis CT* in den MSU-Studien

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, PHAST=Pre-Hospital Acute Stroke Treatment, PHANTOM-S=Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical care in Stroke, BEST-MSU=Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit, IVT=Intravenöse Thrombolyse.

Anmerkungen: Die Werte sind Mittelwerte angegeben. MSU-Studie Homburg 1 (2012) ist als Median angegeben, da die Mittelwerte nicht veröffentlicht wurden. Bei der BEST-MSU-Pilotstudie waren keine Zeiten bis zum ersten CT angegeben.

Quellen: PHAST-Studie Cleveland [157], PHANTOM-S-Studie Berlin [42], Mercy Health MSU-Studie Toledo [102], BEST-MSU Pilotstudie Houston [22], MSU-Studie Homburg 2012 [168]

Es fällt auf, dass die Zeit von der Alarmierung bis zur IVT in allen Studien trotz unterschiedlicher lokaler Voraussetzungen unter der 60-Minuten-Marke bleibt. Die erste Homburger MSU-Studie hält den bisherigen Geschwindigkeitsrekord in der Schlaganfallversorgung mit einem medianen Zeitintervall *Alarmierung bis CT* von 34 (IQR 30-38) Minuten (Kontrollgruppe 71 (IQR 62-87) Minuten, $p < 0,0001$) und einem Zeitintervall *Alarmierung bis IVT* von 38 (IQR 34-42) Minuten (Kontrollgruppe 73 (IQR 60-93) Minuten, $p < 0,0001$). In *Tabelle 10* sind die wichtigsten Zeitintervalle einschließlich der Onset-to-Treatment-Time in den MSU-Studien gegenübergestellt.

Tabelle 10: Vergleich der Zeitintervalle Alarmierung bis CT, Alarmierung bis IVT und Symptombeginn bis IVT in den MSU-Studien

Studie	Anzahl n Patienten	Zeitintervall Alarmierung bis CT (min)	Zeitintervall Alarmierung bis IVT (min)	Zeitintervall Symptombeginn bis IVT (min)
MSU-Studie Homburg 2	n=116 (63 vs. 53)	39±8 vs. 80±40, $p < 0,0001$	50±10 vs. 85±30, $p = 0,0009$	120±79 vs. 126±54, $p = 0,359$
MSU-Studie Homburg 1	n=100 (53 vs. 47)	34 (30-38) vs. 71 (62-87), $p < 0,0001$	38 (34-42) vs. 73 (60-93), $p < 0,0001$	72 (53–108) vs. 153 (136–198), $p = 0,0011$
PHANTOM-S-Studie Berlin	n=410 (192 vs. 218)	35 (30-42) vs. 50 (43-59), $p < 0,001$	48 (39-56) vs. 72 (62-85), $p < 0,001$	81 (56-129) vs. 105 (81-145), $p < 0,001$
BEST-MSU (Pilotstudie) Houston	n=26 (24 vs. 2)	-	47 (R 37-60)	98 (R 47–265)
PHAST-Studie Cleveland	n=153 (100 vs. 53)	33 (29-41) vs. 56 (47-68), $p < 0,0001$	56 (46-65) vs. 94 (78-104), $p < 0,0001$	97 (61–144) vs. 123 (110–176), $p = 0,0485$
Mercy Health-MSU-Studie Toledo	n=148 (105 vs. 143)	30 (24–33)	53 (42–59)	105 (52-129)
MSU-Studie Aurora	n=97 (47 vs. 50)	34±8,8 vs. 55±47, $p < 0,001$	-	-

Abkürzungen: CT=Computertomographie, IVT=Intravenöse Thrombolyse, min=Minuten, D=Deutschland, TX=Texas, OH=Ohio, CO=Colorado, USA=United States of America.

Anmerkungen: Die Werte sind als Median (Interquartilsabstand, IQR) angegeben. Wenn Median und IQR nicht verfügbar waren, sind Mittelwert ± Standardabweichung bzw. Mittelwert (Spannweite) angegeben.

5.3.2 Die Onset-to-Treatment-Time (OTT) bei IVT

Für eine höhere Chance auf ein günstiges Outcome ist beim AIS insbesondere das Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur kausalen Therapie (Onset-to-Treatment-Time, OTT) entscheidend [144]. Es betrug in der vorliegenden Studie in der MSU-Gruppe im Mittel 120±79 Minuten und in der Kontrollgruppe 126±54 Minuten ($p = 0,359$) und ist damit mit den Zeiten aus großen Schlaganfallregistern vergleichbar. In einer Analyse des GWTG-Stroke-Programms aus den USA, in die Daten von 65.384 mit rtPA behandelten Patienten aus einem Zeitraum von 2009 bis 2013 eingingen,

betrug die mediane OTT 141 Minuten (IQR 119-173 Minuten) [92]. Auch die Zeiten aus der prospektiven SITS-MOST-Studie, in die Daten aus 285 Zentren in 14 Ländern der europäischen Union eingingen, liegen mit im Median 140 Minuten (IQR 115-165 Minuten) in einem ähnlichen Rahmen [163].

Die OTT setzt sich in der vorliegenden Studie in der Subgruppe der Lysepatienten (n=14) aus den Zeitintervallen *Symptombeginn bis Notruf* und *Alarmierung bis IVT* zusammen. Die OTT wird bis zum Absetzen des Notrufs vor allem von Faktoren beeinflusst, die vom Patienten selbst und seinem Umfeld abhängen und auf die die MSU-Intervention keinen Einfluss nehmen konnte. Aus diesem Grund muss zunächst etwas genauer auf das Zeitintervall bis zum Absetzen des Notrufs eingegangen werden.

5.3.2.1 Symptombeginn bis Notruf

In der aktuellen Studie ist das Zeitintervall *Symptombeginn bis Notruf* in der MSU-Gruppe (83±99 Minuten) um rund 20 Minuten länger als in der Kontrollgruppe (63±89 Minuten). Dieser Unterschied ist bei einer kleinen Stichprobe mangels spezifischer Einflussfaktoren am ehesten durch den Zufall bedingt. Die Mittelwerte weisen zudem eine recht große Streubreite auf. Daraus resultiert jedoch auch ein geringerer Unterschied in der OTT zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, der keine statistische Signifikanz mehr aufweist. Um diesen Aspekt zu verdeutlichen, sind in *Abbildung 8* die beiden genannten Zeitintervalle als separate Balken abgebildet und der OTT gegenübergestellt.

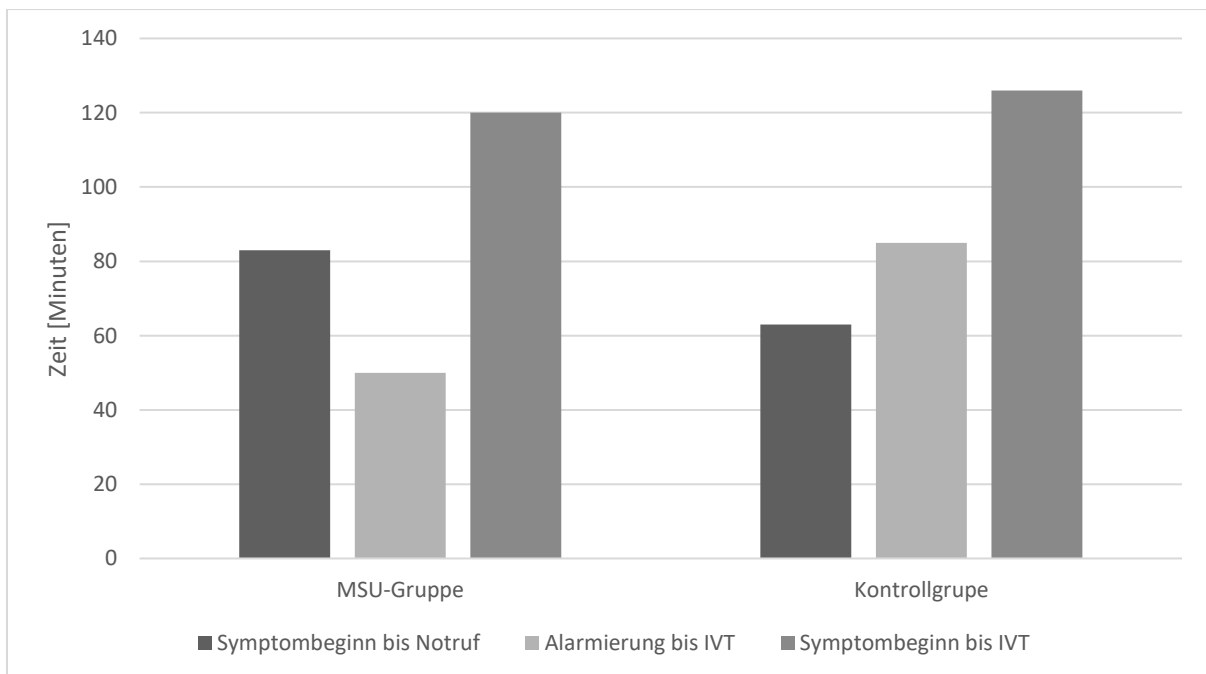


Abbildung 8: Säulendiagramm zur Zusammensetzung der Onset-to-Treatment-Time

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, IVT=Intravenöse Thrombolyse.

Anmerkungen: Die Werte sind als Mittelwerte angegeben.

Das Zeitintervall *Symptombeginn bis Notruf* ist in der vorliegenden Studie auch im Vergleich zu anderen MSU-Studien deutlich länger. In der ersten Homburger MSU-Studie betrug es im Median in der Interventionsgruppe 21 (IQR 8-65) Minuten und in der Kontrollgruppe 23 (IQR 7-67) Minuten [168]. Die Interventionsgruppen der beiden Homburger Studien zeigen also in Bezug auf dieses Zeitintervall eine deutliche Differenz. In der PHAST-Studie aus Cleveland betrug die Latenz bis zum Absetzen des Notrufs in Interventions- und Kontrollgruppe gleichermaßen 47 Minuten [157] und auch in den anderen Studien lag sie in den Interventionsgruppen in einem ähnlichen Rahmen (Houston: 51 Minuten [22], Berlin: 51 Minuten [42], Toledo: 45 Minuten [102]).

Aus dem im Vergleich zu anderen MSU-Studien deutlich längeren Zeitintervall *Symptombeginn bis Notruf* in der Interventionsgruppe dieser Studie resultiert also auch eine im Vergleich zu den anderen Studien deutlich längere OTT. In *Abbildung 9* ist die OTT zusammen mit dem Zeitintervall *Symptombeginn bis Notruf* in den MSU-Studien in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Die Darstellung unterstreicht, wie sehr in den Studien die Latenz bis zum Absetzen des Notrufs mit der OTT korreliert. Die vergleichsweise lange OTT in der vorliegenden Studie kann also teilweise mit der ungewöhnlich langen Latenz bis zum Absetzen des Notrufs erklärt werden.

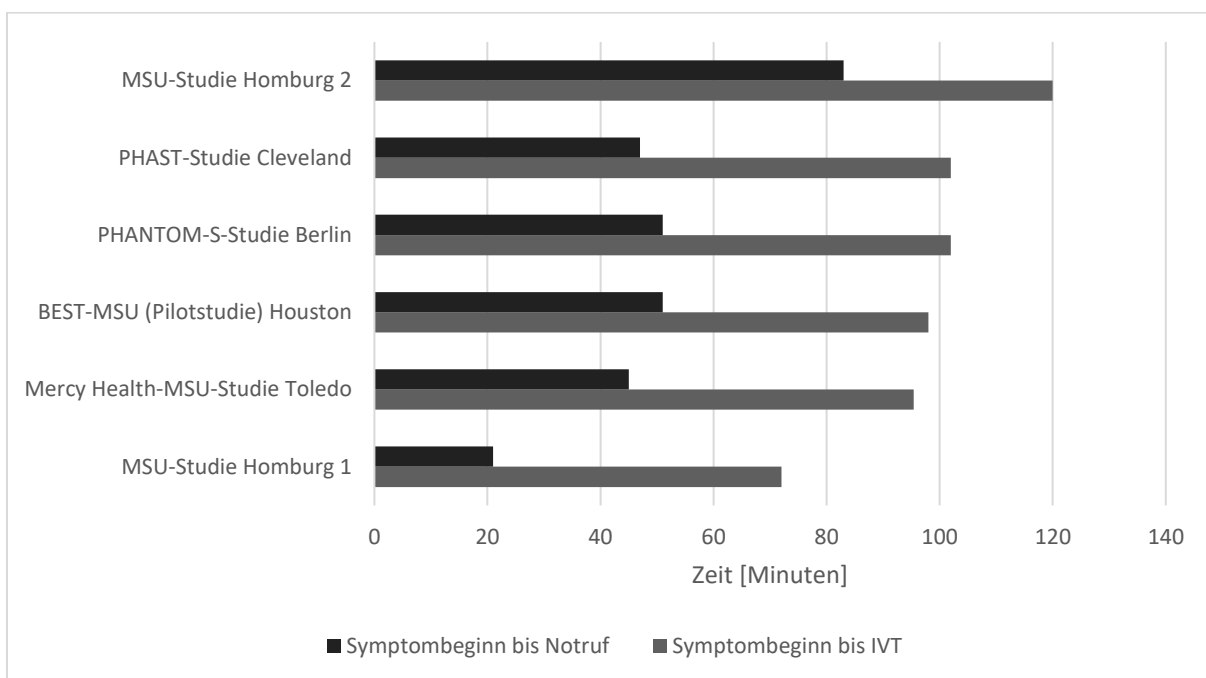


Abbildung 9: Vergleich der Onset-to-Treatment-Time in den MSU-Studien

Abkürzungen: MSU=Mobile Stroke Unit, MSTU=Mobile Stroke Treatment Unit, STEMO=Stroke Emergency Mobile, IVT=Intravenöse Thrombolyse

Quellen: PHAST-Studie Cleveland [157], PHANTOM-S-Studie Berlin [42], BEST-MSU (Pilotstudie) Houston [22], Mercy Health-MSU-Studie Toledo [102], MSU-Studie Homburg 1 [168]

Anmerkungen: Die Werte sind als Mittelwerte angegeben. MSU-Studie Homburg 1 (2012) ist als Median angegeben, da die Mittelwerte nicht verfügbar waren.

5.3.2.2 Mediale Aufklärungskampagnen

Das Zeitintervall *Symptombeginn bis Notruf* lag in der MSU-Gruppe im Mittel bei 83 Minuten, was im Vergleich zu den anderen MSU-Studien viel Optimierungspotential aufweist [22, 42, 103, 157, 168]. Auch ältere Studien zeigten bereits, dass die durchschnittliche Latenz bis zum Absetzen des Notrufs bei Vorliegen eines Schlaganfalls zwischen 38 und 90 Minuten liegt [32, 68] und nur bis zu 50% der Patienten innerhalb der ersten 60 Minuten nach Symptombeginn professionelle Hilfe suchen [112]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Unkenntnis über typische Symptome eines Schlaganfalls und folglich eine verspätete Aktivierung der Rettungskette eine überaus bedeutsame Ursache für Verzögerungen in der Prähospitalphase darstellen [46]. Diese Annahme wird auch durch eine aktuelle Studie aus North Dakota (USA) untermauert, in der die Kenntnisse über typische Symptome eines Schlaganfalls in der amerikanischen Bevölkerung als äußerst gering eingestuft werden [35]. Dies scheint, wie wiederum andere Studien zeigen, bei Patienten höheren Lebensalters und männlichen Geschlechts sowie bei ethnischen Minderheiten und Bevölkerungsgruppen mit niedrigem Einkommen – die ohnehin ein höheres Schlaganfallrisiko aufweisen - besonders ausgeprägt zu sein [3, 76, 112, 124, 135].

Auf die Latenzzeit bis zum Absetzen des Notrufs haben professionelle Rettungshelfer, wie sie in einer Mobilen Stroke Unit zum Einsatz kommen, jedoch keinen Einfluss. Ein wichtiger Ansatz noch vor der Aktivierung der Rettungskette zielt deshalb auf die Steigerung des Bewusstseins für Schlaganfallssymptome durch mediale Aufklärungskampagnen ab [36, 49, 151]. In einem systematischen Review, der mehrere kontrollierte Studien zu diesem Thema zusammenfasste, kam man jedoch zu dem Schluss, dass eine Steigerung theoretischer Kenntnisse durch bevölkerungsorientierte Aufklärungskampagnen nicht notwendigerweise auch zu einer Verhaltensänderung in einer echten Notfallsituation führt [100]. So zeigen die wenigen Studien, in denen der Effekt solcher Kampagnen auf das Zeitmanagement in der Schlaganfallversorgung analysiert wurde, widersprüchliche Ergebnisse [3, 113]. Mit gezielten Kampagnen wurde versucht, bekannte Hochrisikogruppen zu adressieren und nachhaltigere Ergebnisse zu erreichen [172]. In dem aktuellen Konsensusstatement der European Stroke Organisation (ESO) und der European Academy of Neurology (EAN) wird die Durchführung von Aufklärungskampagnen mangels Alternativen trotz der niedrigen Evidenz empfohlen [93]. Die Steigerung des Bewusstseins für Schlaganfallssymptome bleibt eine Herausforderung in der Prähospitalphase und ein wichtiges Forschungsfeld für die Zukunft [9]. Die vergleichsweise lange Dauer des Zeitintervalls *Symptombeginn bis Notruf* in der aktuellen Homburger MSU-Studie zeigt auf, dass dieser Ansatz insbesondere auch im ländlichen Raum des Saarlands von hoher Relevanz ist. Er stellt in Bezug auf das MSU-Konzept keine Alternative, sondern eine wichtige Ergänzung dar, mit der in Zukunft möglicherweise durch die Adressierung lokaler Risikogruppen das Zeitmanagement weiter optimiert werden könnte.

5.3.2.3 Schulungsprogramme für Rettungsdienstpersonal

Die drei- bis sechsmonatigen Weiterbildungen für Rettungsdienstpersonal und Disponenten und das SOP zur Triage von Schlaganfallpatienten des Zweckverbands für Rettungsdienst und Feuerwehralarmierung (ZRF) Saar, die im Rahmen der aktuellen MSU-Studie für die Kontrollwochen etabliert wurden und über den Studienzeitraum hinaus Bestand haben, zielen auf eine Steigerung der Zeiteffizienz in der Schlaganfall-Rettungskette ab. In Studien, die die korrekte Erkennung von Schlaganfällen durch Leitstellen-Disponenten untersuchten, wird eine Übereinstimmungsrate mit der späteren Entlassdiagnose von nur 45 bis 83% angegeben [27, 82, 105]. Vor diesem Hintergrund scheint die Etablierung von Schulungsprogrammen eine sinnvolle Maßnahme zu sein, die auch im aktuellen Konsensusstatement von ESO und EAN empfohlen wird [93]. In einer Studie der Mannheimer Universitätsklinik beispielsweise führte ein mindestens zweistündiges Trainingsprogramm für Disponenten, Rettungsassistenten, Notärzte und Neurologen als alleinige Maßnahme bereits zu einer Verbesserung des Zeitmanagements sowohl in der prä- als auch in der Intrahospitalphase: Die mittlere Dauer vom Symptombeginn bis zur Ankunft in der Notaufnahme konnte direkt nach der Intervention gegenüber einem sechswöchigen Zeitraum vor der Intervention um fast zwei Stunden verkürzt werden (3,28 Stunden \pm 40 Minuten vs. 5,22 Stunden \pm 84 Minuten). Auch die mittlere Zeit von der Klinikaufnahme bis zur Lyse konnte um 69 Minuten reduziert werden, was zu einer signifikant kürzeren OTT führte. Auch die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie aus Michigan (USA) legen nahe, dass Schulungseinheiten für EMS-Personal zu einer Verbesserung des Zeitmanagements beitragen könnten [125]. Daten über die Nachhaltigkeit solcher Programme über den kurzen Zeitraum hinaus liegen jedoch nicht vor [15]. Die Ergebnisse sind außerdem nicht ohne weiteres auf Rettungssysteme anderer Länder übertragbar [150]. Dennoch sind regelmäßige Trainingsprogramme auch für MSU-Personal eine sinnvolle Maßnahme, die zu einer weiteren Optimierung des Zeitmanagements beitragen kann.

5.3.2.4 Disposition von Schlaganfällen mit höherer Dringlichkeitsstufe

In einer in Schweden von Berglund et al. durchgeführten, randomisiert-kontrollierten Studie, die den Effekt einer höheren Prioritätsstufe bei der Disposition von Rettungsmitteln bei Verdacht auf Schlaganfall untersuchte, konnten signifikant schnellere Zeiten vom Notruf bis zur Ankunft des Rettungsdiensts am Einsatzort (Interventionsgruppe: 14 Minuten, Kontrollgruppe: 23 Minuten, $p < 0,001$) erreicht werden [17]. In Deutschland und vielen anderen europäischen Ländern werden Schlaganfälle deshalb mit der höchsten Priorität bei der Notarzttdisposition gehandhabt, was auch als evidenzbasierte Empfehlung Einzug in das aktuelle Konsensusstatement von ESO und EAN gefunden hat [93]. Vergleicht man die erreichte Zeit in der schwedischen Studie mit der in der Interventionsgruppe der vorliegenden MSU-Studie, so stellt man fest, dass diese mit im Mittel $10,3 \pm 3,6$ Minuten sogar noch unterschritten wurde. Hinzu kommt die Tatsache, dass die MSU schon am Einsatzort über alle Möglichkeiten zur präklinischen Schlaganfalldiagnostik verfügt. In der Kontrollgruppe der MSU-Studie

lag die Zeit von der Alarmierung bis zur Ankunft in der Klinik bei im Mittel 41 ± 13 Minuten, ähnlich der Zeit in der Interventionsgruppe der schwedischen Studie (Interventionsgruppe: 42 Minuten, Kontrollgruppe: 55 Minuten, $p < 0,001$) [17].

5.3.2.5 Vorankündigung in der Zielklinik

Eine Vorankündigung des Patienten bei dem Neurologen in der Notaufnahme ist vor allem ein wirksames Mittel zur Verkürzung der intrahospitalen Prozesse. In einer französischen Studie wurden Patienten mit AIS im Lysezeitfenster, die vor der Klinikaufnahme durch Notarzt oder Rettungsassistenten dem diensthabenden Neurologen in der Klinik angekündigt wurden, hinsichtlich verschiedener Zeitintervalle mit Kontrollen ohne Vorankündigung verglichen. Die mediane OTT konnte in der Gruppe mit Vorankündigung (140 (IQR 110-175) gegenüber der Kontrollgruppe (182 (IQR 131-234)) signifikant verkürzt werden ($p < 0,001$) [30]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Lin et al. in ihrer retrospektiven Analyse von Daten des amerikanischen GWTG-Stroke-Programm: Patienten mit Vorankündigung durch den Rettungsdienst ($n=97.511$) hatten signifikant kürzere Zeiten von der Aufnahme bis zur ersten Bildgebung und bis zur Lysetherapie als Patienten ohne Vorankündigung ($n=37.797$). Die OTT konnte durch diese Maßnahme ebenfalls signifikant reduziert werden (141 (IQR 115-169) Minuten vs. 145 (IQR 116-170) Minuten, $p < 0,0001$) [103]. Die Vorankündigung von Schlaganfallpatienten wird seit langem in Leitlinien empfohlen und ist fester Bestandteil der Routineabläufe im europäischen und amerikanischen Rettungssystem [73, 93, 130]. In der MSU-Studie spielte eine Vorankündigung bei Patienten mit Lyseindikation in Bezug auf die OTT eine untergeordnete Rolle, da die IVT bei diesen Patienten in der Regel bereits vor Ankunft in der Klinik eingeleitet wurde. Dennoch wurden alle Patienten frühzeitig in der Zielklinik angekündigt, um die weiteren intrahospitalen Abläufe zu beschleunigen. Bei Patienten mit LVO oder Blutung hatte die Vorankündigung einen mindestens ebenso hohen Stellenwert, da auch bei diesen Krankheitsbildern das „time is brain“-Konzept gilt.

5.3.2.6 Priorisierte Triage in neurovaskuläre Zentren

In Toronto wurde im Juni 2005 ein neues Triageprotokoll eingeführt, nach dem, neben weiteren Maßnahmen, kleinere Kliniken in der Provinz umfahren und stattdessen alle Patienten mit akutem Schlaganfall über einen viermonatigen Zeitraum direkt in übergeordnete Zentren transportiert wurden („Mothership“-Modell). Sie wurden anschließend mit Kontrollen verglichen, die im gleichen Zeitraum des Vorjahres eingeschlossen wurden. Unter anderem durch diese einfache Veränderung konnte bei den mit rtPA behandelten Patienten eine Verkürzung der OTT von im Median 195 Minuten auf 141 Minuten ($p=0,003$) erreicht werden. Es stellte sich zudem heraus, dass die Zeitersparnis auf eine signifikant kürzere mediane Door-to-Needle-Time (DNT) in der Interventionsgruppe zurückzuführen war (83 vs. 128 Minuten, $p=0,007$), was vor allem auf effizientere intrahospitale Prozesse in den auf die Behandlung von Schlaganfällen spezialisierten Kliniken hindeutet [53]. Es muss dennoch der Umstand berücksichtigt werden, dass durch eine Umfahrung von regionalen, möglicherweise schneller zu

erreichenden Stroke Units wertvolle, nicht für jeden Patienten erforderliche Ressourcen dieser Zentren auf Dauer beansprucht werden.

In Lucas County (OH, USA) wurde ebenfalls ein Triageprotokoll eingeführt, nach dem Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall unter anderem anhand eines sogenannten RACE-Scores evaluiert wurden. Er umfasste Arm-, Bein- und Fazialisparese, sowie Aphasie und Neglect und war an andere Scores zur Identifikation von großen Gefäßverschlüssen angelehnt. Bei einem RACE-Score >5 wurden Patienten nach dem „Mothership“-Modell direkt in ein NVZ transportiert. In dem sechsmonatigen Studienzeitraum zeigte sich eine signifikante Reduktion der Zeit von der Klinikankunft bis zur ersten Bildgebung (10 vs. 28 Minuten, $p<0,05$) sowie der DNT (46 vs. 75 Minuten, $p<0,05$). Auch die Zeit von der Klinikankunft bis zur mechanischen Thrombektomie war signifikant kürzer (68 vs. 128 Minuten, $p=0,04$) [176].

Die Diskussion, ob das „drip and ship“-Modell oder das „Mothership“-Modell sinnvoller ist, wird derzeit kontrovers geführt [111, 155]. Das MSU-Konzept stellt die derzeit einzige exakte Möglichkeit dar, eine Diagnose-basierte Triage am Einsatzort zu gewährleisten und damit über die Erforderlichkeit einer Behandlung in einem übergeordneten Schlaganfallzentrum zu entscheiden.

5.3.2.7 Algorithmen zur Steigerung der Effizienz prä- und intrahospitaler Abläufe

Ein Protokoll, das viele der genannten Ansätze in ein Gesamtkonzept integriert, wurde von Meretoja und Mitarbeitern an der Universitätsklinik Helsinki durchgeführt. Die prospektive Studie wurde an 1860 Patienten durchgeführt, die innerhalb eines Zeitraums von 1995 bis 2011 in das Thrombolyse-Register von Helsinki aufgenommen wurden. Dabei wurde über eine sukzessive Einführung verschiedenster Maßnahmen die DNT von anfänglich 105 Minuten auf im Median 20 Minuten verkürzt. Diese umfassten neben prähospitalen Maßnahmen wie Schulungsprogrammen und Vorankündigungen eine Platzierung des CT-Geräts direkt in der Notaufnahme mit unmittelbarer Befundinterpretation durch den diensthabenden Neurologen, eine klinische Untersuchung direkt auf dem CT-Tisch, die Einführung eines POC-Labors in der Notaufnahme für die Gerinnungsdiagnostik und eine Bolusgabe von rtPA direkt auf dem CT-Tisch. Auch die OTT wurde unter diesem Protokoll bis zuletzt auf im Median 119 Minuten verbessert [107]. Die Ergebnisse des Helsinki-Protokolls scheinen auch auf andere Kliniken und Gesundheitssysteme übertragbar zu sein: Im australischen Melbourne konnte durch Einführung derselben Schritte ebenfalls eine signifikante Verkürzung der DNT (46 Minuten (IQR 24-79 Minuten) vs. 61 Minuten (IQR 43-75 Minuten), $p=0,040$) nachgewiesen werden. Auch die mediane OTT konnte nach Einführung des Protokolls von 140 auf 115 Minuten reduziert werden [108]. Auch die Analyse des GWTG-Stroke-Programms von Fonarow et al. zeigt an einem großen Patientenkollektiv ($n=71.169$) deutlich den Effekt einer Optimierung intrahospitaler Prozesse: Nach einer Initiative zur Verbesserung der Prozessqualität konnte eine signifikante Reduzierung der DNT von im Median 77 (IQR 60-98) Minuten auf 67 (IQR 51-87) Minuten erreicht werden [50]. In einer kürzlich publizierten RCT aus

Frankreich, in der Ärzte und Pflegekräfte in einer Notaufnahme mithilfe von Videos und praktischen Trainingseinheiten in der Versorgung von Schlaganfallpatienten geschult wurden, zeigte sich dagegen kein signifikanter Einfluss auf die DNT [67]. Die OTT wurde in den beiden letztgenannten Studien nicht angegeben.

In *Abbildung 10* ist die mediane OTT in der Subgruppe der IVT-Patienten in der vorliegenden MSU-Studie im Vergleich zu anderen Interventionsstudien und großen Schlaganfall-Registerstudien dargestellt. Sie liegt in der MSU-Studie in einem ähnlichen Bereich wie etwa in der Helsinki- oder Melbourne-Studie [107].

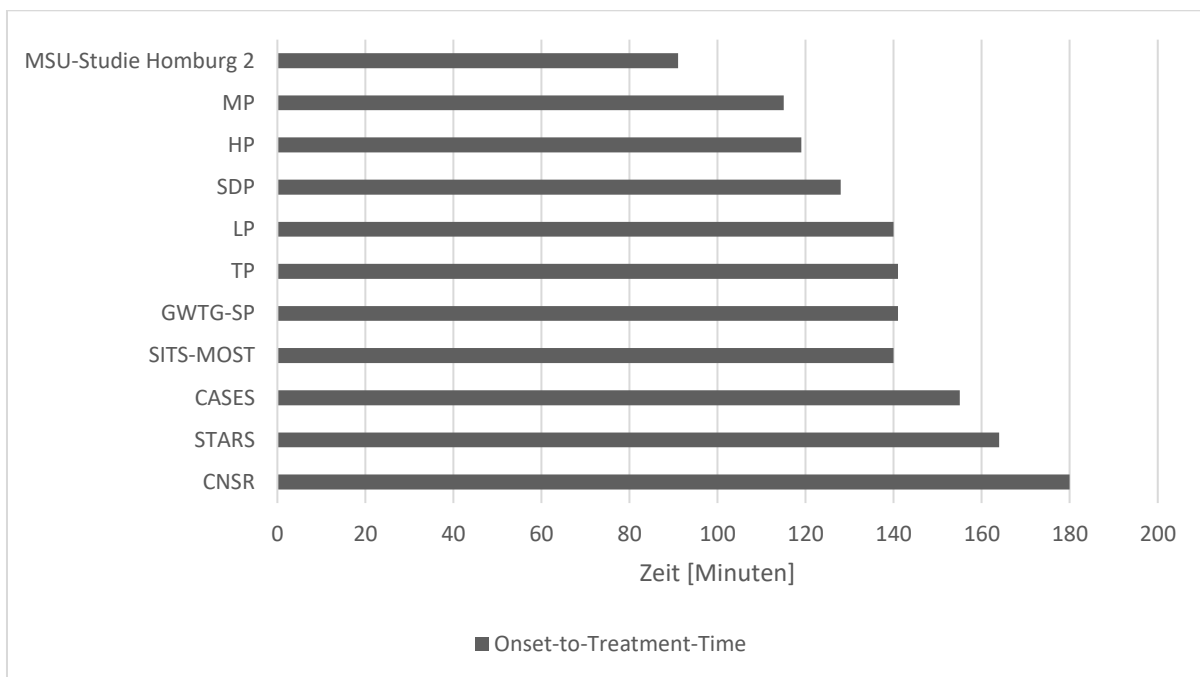


Abbildung 10: Vergleich der medianen Onset-to-Treatment-Time in großen Schlaganfall-Registerstudien und Interventionsstudien

Abkürzungen und Quellen: MSU=Mobile Stroke Unit, MP=Melbourne Protokoll [108], HP=Helsinki-Protokoll [107], SDP=San Diego-Protokoll [142], SITS-MOST=Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study [163], GWTG-SP=Get With The Guidelines-Stroke Programme [92], CASES=Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study [74], STARS=Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke [8], CNSR=Chinese National Stroke Registry [170]. Abgewandelt nach [46].

Anmerkungen: Die Werte sind als Median angegeben.

5.4 Lyserate

Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA stellt eine der wichtigsten ursächlichen Therapieformen des ischämischen Schlaganfalls dar. Für ihre Sicherheit und Effektivität in einem 4,5-Stunden-Zeitfenster besteht hohe Evidenz [101]. Trotz vielfältiger Bemühungen stagnieren die Lyseraten in den USA und Europa angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit auf einem zu niedrigen Niveau bei rund 7% [6, 148], lediglich einzelne Zentren erreichen höhere Raten [107]. Hauptgrund für Verzögerungen ist ein

zu spätes Eintreffen in der Klinik [161]. Mit dem MSU-Konzept lässt sich nach den Ergebnissen dieser und vorangegangener Studien das Zeitmanagement in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall gegenüber Kontrollpatienten verbessern. Diese Erkenntnis suggeriert, dass durch die Zeitersparnis mehr Patienten im Lysezeitfenster von 4,5 Stunden mit rtPA therapiert werden können.

In der vorliegenden Studie erhielten in der MSU-Gruppe 16 von insgesamt 57 Schlaganfallpatienten (inklusive TIAs und Blutungen) eine i.v.-Thrombolyse. Dies entspricht einer Behandlungsrate von 28%. In der Kontrollgruppe mit optimiertem konventionellem Management wurden 14 von 51 Patienten (inklusive TIAs und Blutungen) lysiert, entsprechend einer Rate von 27%. Werden für die Gesamtzahl der Patienten nur die ischämischen Schlaganfälle ohne TIAs und Blutungen berücksichtigt, erhält man eine Lyserate von 50% in der MSU-Gruppe (16 von 32 Patienten) und 35,9% in der Kontrollgruppe (14 von 39 Patienten, $p=0,16$). Hier lässt sich eine Tendenz hin zu einer höheren Lyserate in der MSU-Gruppe erkennen, für eine statistisch signifikante Differenz ist die Stichprobe jedoch zu klein und damit die Teststärke zu gering. In der ersten Homburger MSU-Studie von 2012 wurden von den insgesamt 53 Patienten in der MSU-Gruppe 12 Patienten (23%) lysiert, in der Kontrollgruppe 8 von 47 Patienten (17%, $p=0,3$). Berücksichtigt man auch hier nur die Patienten mit ischämischem Schlaganfall, beträgt die Lyserate in der MSU-Gruppe 41 Prozent (12 von 29 Patienten) und in der Kontrollgruppe 32 Prozent (8 von 25 Patienten). Auch hier ist die fehlende statistische Signifikanz auf die zu geringe Teststärke der Studie ($n=100$) in Bezug auf diesen Endpunkt zurückzuführen [168]. Ein weiteres Beispiel ist die PhAST-Studie aus Cleveland, in der eine ähnliche Stichprobengröße wie in den beiden Homburger Studien vorlag. Hier wurden in der Interventionsgruppe 16 von insgesamt 100 in der MSTU versorgten Patienten lysiert (16%). Unter denjenigen Patienten mit der präklinischen Verdachtsdiagnose eines ischämischen Schlaganfalls ($n=33$) erhielten 48% eine Therapie mit rtPA, in der Kontrollgruppe 12 von 53 Patienten (22%, $p=0,31$). Auch hier waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant [157]. In der Berliner PHANTOM-S-Studie wird die Lyserate bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall in den STEMO-Wochen mit 29% (310 von 1070 Patienten) angegeben. Unter den tatsächlich mit STEMO versorgten Patienten wurde schließlich eine Lyserate von 33% (200 von 614 Patienten mit AIS), in den Kontrollwochen von 19% (220 von 1041 Patienten mit AIS) erreicht. Der Unterschied beträgt 8% (95%-KI: 4-12%, $p<0,001$) beziehungsweise 12% (95%-KI: 7-16%, $p<0,001$). Die größere Stichprobe führte in der PHANTOM-S-Studie zu einer ausreichenden Teststärke für diesen Endpunkt und damit auch zu einem signifikanten Unterschied [42].

Auch in einigen der oben genannten Interventionsstudien zur Verbesserung des Zeitmanagements konnte eine Steigerung der Lyserate erreicht werden. So konnten in der Studie aus Helsinki nach Etablierung aller Maßnahmen 31% der jährlich insgesamt 1200 über die Notaufnahme ankommenden Patienten mit ischämischem Schlaganfall lysiert werden. 94 Prozent der lysierten Patienten wurden sogar in der ersten Stunde nach Ankunft in der Klinik therapiert. Diese Rate ist besonders hoch, was

mitunter daran liegt, dass diese Klinik zur damaligen Zeit die einzige mit verfügbarer rtPA-Therapie in dieser Gegend war und folglich viele Patienten ohne Lyseindikation in kleinere Krankenhäuser gebracht wurden [107]. Auch in der kürzlich publizierten Studie aus Frankreich von Heesebaert et al. konnte die Lyserate durch gezielte Schulung von Ärzten und Pflegepersonal in der Notaufnahme nahezu verdoppelt werden [67]. Vergleichbares gelang auch Zaidi et al. mit dem oben näher dargestellten RACE-Protokoll in Lucas County (OH, USA), bei dem eine Verdopplung der Lyserate von 12,6% auf 25,6% ($p < 0,05$) erreicht werden konnte [176]. Solche Ergebnisse stellen im klinischen Alltag jedoch eine Ausnahme dar.

5.4.1 Lyserate in der „golden hour“

Die Thrombolyse in der „golden hour“ ist in großen Registerstudien mit einem besonders günstigen Outcome assoziiert. In diesen Studien liegt die Rate der in der ersten Stunde nach Symptombeginn lysierten Patienten jedoch unter 2% [148, 164]. In der aktuellen Homburger MSU-Studie erhielten in der MSU-Gruppe 3 von insgesamt 16 Lysepatienten (18,8%) eine IVT in der „golden hour“, in der Kontrollgruppe einer von 14 Lysepatienten (0,7%). Auch hier liegt aufgrund der geringen Anzahl kein signifikanter Unterschied vor, die Ergebnisse weisen aber dennoch darauf hin, dass mit dem MSU-Konzept eine höhere IVT-Rate in der „golden hour“ möglich sein könnte.

In der Berliner PHANTOM-S-Studie war der Anteil an „golden-hour“-Thrombolyse in Bezug auf die Gesamtzahl der Lysepatienten in der Interventionsgruppe 31% (62/200) gegenüber 5% (16/330) in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) [43]. Auch an dieser Stelle liegt aufgrund der größeren Teststärke in der Berliner Studie wieder ein signifikanter Unterschied vor. In der ersten Homburger MSU-Studie war die Rate an Patienten, bei denen eine Therapieentscheidung innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn getroffen werden konnte im Verhältnis zur Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten in der Interventionsgruppe 57% (30/53) gegenüber 4% (2/47) in der Kontrollgruppe [168]. Auch mit den „golden hour“-Lyseraten der amerikanischen MSU-Programme in Houston (4/12, 33%), Cleveland (4/16, 25%) und Toledo (3/10, 30%) konnte gezeigt werden, dass mit den Mobilen Stroke Units im dortigen Setting die Zeitmarke von einer Stunde gebrochen werden kann [22, 102].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der aktuellen Homburger MSU-Studie und auch in den übrigen MSU-Studien zwar Tendenzen hin zu einer höheren Lyserate in den Interventionsgruppen abzeichnen, diese jedoch aufgrund der Studienergebnisse noch nicht auf die Allgemeinheit übertragbar sind. Die Ergebnisse der PHANTOM-S-Studie legen aber nahe, dass in einer ausreichend gepowerten Studie mit dem MSU-Konzept eine signifikante Steigerung der Lyserate erreichbar ist.

5.5 Mechanische Thrombektomie

Der zeitabhängige Effekt der rekanalisierenden Therapie gilt gleichermaßen für die mechanische Thrombektomie [78, 106, 146]. Interventionelle Verfahren werden aktuellen Leitlinien zufolge in einem Zeitfenster bis 6 Stunden nach Symptombeginn empfohlen, in Einzelfällen kann auch eine spätere

Therapie noch erwogen werden [136]. Der schnelle Zugang zu dieser Therapieform bleibt jedoch, ähnlich wie bei der IVT, vielen Patienten aufgrund prähospitaler Verzögerungen verwehrt [5, 133]. Eine Beschleunigung der Behandlungsabläufe im Schlaganfallmanagement, wie sie mit dem MSU-Konzept möglich ist, könnte auch für Patienten, die für neurointerventionelle Verfahren infrage kommen, die Chance auf eine spezifische Behandlung und damit auf ein günstigeres Outcome erhöhen. In der vorliegenden Studie war der Anteil der Patienten mit LVO an den Patienten mit AIS in der Interventionsgruppe (3/32, 9%) etwas geringer als in der Kontrollgruppe (9/39, 23%). In Anbetracht der in der Literatur beschriebenen Inzidenzrate dieses Krankheitsbildes in der Subpopulation der Patienten mit AIS von rund 10-30% [69, 133] kann somit von einer repräsentativen Stichprobe ausgegangen werden. Die mittlere Dauer von der Alarmierung bis zur Punktion der Leistenarterie für die mechanische Thrombektomie lag in der Subgruppe der Patienten mit LVO, die für ein interventionelles Verfahren geeignet waren, in der MSU-Gruppe (n=3) bei 109, 114 und 200 Minuten, in der Kontrollgruppe (n=6) im Mittel bei 183±84 Minuten. Die OTT (Symptombeginn bis Leistenpunktion) lag wiederum in der MSU-Gruppe (n=3) bei 135, 165, 570 Minuten, in der Kontrollgruppe (n=4) bei 79, 180, 335 und 353 Minuten, wobei in der Kontrollgruppe bei 2 Patienten der Symptombeginn unklar war (*Tabelle 8*). Diese deutlich längeren Zeitintervalle bis zur Intervention im Vergleich zur IVT sind vor allem auf den im Allgemeinen größeren Aufwand in personeller und instrumenteller Hinsicht bei diesen Verfahren zurückzuführen. Auch sind sie zu einem erheblichen Teil von intrahospitalen Prozessen abhängig, auf die mit dem MSU-Konzept kein Einfluss genommen werden konnte. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse, in die 8 große Studien zur mechanischen Thrombektomie eingingen, betrug die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion 238 (IQR 180-302) Minuten [146] und in dem Patientenkollektiv des GWTG-Stroke-Programms 230 (IQR 170-305) Minuten [78]. In den anderen bisher veröffentlichten MSU-Studien sind, abgesehen von der Pilotstudie von Bowry et al. aus Houston, keine Zeiten für interventionelle Verfahren angegeben. In der Studie aus Houston erhielten von 24 mit der MSU versorgten Patienten 4 Patienten (17%) eine mechanischen Thrombektomie mit einer mittleren Dauer vom Symptombeginn bis zur Leistenpunktion von 175 (Spannweite 140–224) Minuten.

Für das Zeitintervall *Alarmierung bis mechanische Rekanalisation* spielten auch intrahospitale Prozesse eine wichtige Rolle. Für eine objektivere Beurteilung des Einflusses der MSU-Intervention kann an dieser Stelle das Zeitintervall *Alarmierung bis Ankunft NVZ* in der Subgruppe der Patienten mit Indikation für eine Behandlung in einem NVZ aufgrund einer Blutung oder einer LVO (n=28) herangezogen werden. Dieses Zeitintervall lag in der MSU-Gruppe (n=11) bei 86±19 Minuten, in der Kontrollgruppe (n=17) bei 134±86 Minuten (p=0,082). Der Unterschied ist aufgrund der geringen Anzahl statistisch nicht signifikant, dennoch ist eine deutliche Tendenz erkennbar. Durch den schnelleren Transport in ein spezialisiertes Zentrum konnten neben Patienten mit LVO auch Patienten mit intrazerebraler Blutung von einer zügigeren Behandlung profitieren.

In der MSU-Gruppe erhielten alle Patienten mit LVO (n=3) eine mechanische Thrombektomie, was einer Rate von 100% entspricht. In der Kontrollgruppe konnten nur 6 von 9 Patienten mit LVO (66%) einem interventionellen Verfahren unterzogen werden. Auch wenn die geringe Anzahl an Patienten keine sicheren Rückschlüsse erlaubt, so suggeriert die Behandlungsrate von 100% in der MSU eine zuverlässigere Versorgung dieser von einem sehr schweren Krankheitsbild betroffenen Patienten. Schließlich verfügt die Homburger MSU mit der vaskulären Bildgebung am Einsatzort über ein sehr spezifisches Instrument zur Diagnose einer LVO und ermöglicht die korrekte Triage dieser Patienten in ein NVZ, sodass teure und zeitaufwändige Sekundärtransfers von falsch triagierten Patienten unwahrscheinlicher werden.

5.6 Outcome und Komplikationen

Über den zeitabhängigen Effekt der IVT und mittlerweile auch der interventionellen Verfahren auf das funktionelle Outcome nach einem Schlaganfall besteht ein breiter wissenschaftlicher Konsens. In einer gepoolten Metaanalyse der acht großen, randomisiert-kontrollierten Studien zur rtPA-Therapie wurde gezeigt, dass die adjustierte Odds Ratio für ein günstiges 3-Monats-Outcome (mRS 0-1) im Vergleich zu Placebo in den ersten 90 Minuten nach Symptombeginn bei 2,55 (95%-KI: 1,44-4,52), zwischen 90 und 180 Minuten bei 1,64 (95%-KI: 1,12-2,40) und zwischen 180 und 270 Minuten bei 1,34 (95%-KI: 1,06-1,68) liegt [84]. Zahlreiche weitere Studien bestätigen diese Ergebnisse [44, 78, 92, 144, 146]. Vor diesem Hintergrund wurde der Effekt der MSU-Intervention auf das funktionelle Outcome durch eine Verkürzung der Zeit bis zur kausalen Therapie untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde das funktionelle Outcome nach 90 Tagen anhand der modifizierten Rankin-Skala gemessen. In der Interventionsgruppe liegt der mRS-Wert bei dem gesamten Patientenkollektiv (n=63) im Median bei 1 (IQR 0-3), in der Kontrollgruppe (n=53) bei 3 (IQR 1-5, p=0,054). Es lässt sich eine Tendenz hin zu einem besseren funktionellen Outcome in der MSU-Gruppe feststellen. Mit Blick auf die NIHSS-Ausgangswerte vor dem Ereignis und auf die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen in den beiden Gruppen ist dieser statistisch nicht signifikante Unterschied jedoch am ehesten auf die niedrigere Prävalenz von Blutungen und LVOs und die höhere Prävalenz von TIAs und Stroke Mimics in der MSU-Gruppe zurückzuführen, die das bessere 3-Monats-Outcome mitbeeinflussen. In der Subgruppe der Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Schlaganfalls, in die Stroke Mimics und TIAs nicht eingehen, liegt der mRS-Wert in beiden Gruppen bei 3 (MSU-Gruppe: 3 (IQR 0-4), Kontrollgruppe: 3 (IQR 1-5), p=0,207). Ein signifikanter Unterschied im Outcome würde auch für diesen Endpunkt eine höhere Teststärke erfordern. Was die Sicherheitsendpunkte der Studie betrifft, so zeigten sich in der MSU-Gruppe 3, in der Kontrollgruppe 4 tödliche primäre intrazerebrale Blutungen. Die Gesamtmortalität liegt somit in MSU- Gruppe (4,8%) und Kontrollgruppe (7,5%) auf einem vergleichbaren Niveau und ein signifikanter Unterschied lässt sich nicht nachweisen.

In der MSU-Studie aus Houston wurde zwar das 3-Monats-Outcome in der Interventionsgruppe bestimmt, es liegen jedoch lediglich 2 Kontrollpatienten vor, die keinen Vergleich ermöglichen [22]. In der MSU-Studie aus Toledo fand keine klinische Nachbeobachtung der Patienten statt, sodass über das Outcome keine Aussage getroffen werden kann [102]. Überdies waren diese beiden amerikanischen MSU-Studien für diesen Endpunkt ebenfalls nicht ausreichend gepowert. Die „PHAST study group“ aus Cleveland veröffentlichte kürzlich eine Analyse des Outcomes ihrer in der MSU mit rtPA behandelten Patienten (n=98) im Vergleich zu Kontrollen, die erst in der Notaufnahme therapiert wurden (n=172). Hier zeigte sich ein signifikant besseres kurzfristiges Outcome in der MSU-Gruppe: Bei vergleichbaren NIHSS-Ausgangswerten (MSU-Gruppe: 9,5 (IQR 6-16), Kontrollgruppe: 10 (IQR 5-19, p=0,5485) hatten MSU-Patienten nach 24 Stunden einen mRS-Wert von 4 (IQR 1-10) und Kontrollpatienten von 5 (IQR 2-13,25, p=0,043). Auch die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthalts war in der MSU-Gruppe (3 (IQR 2-5) Tage) kürzer als in der Kontrollgruppe (5 (IQR 3-8) Tage, p=0,007) [85]. Die Arbeitsgruppe untersuchte auch das funktionelle Langzeit-Outcome, wobei MSU-Patienten ebenfalls eine signifikant höhere Chance auf ein günstiges Outcome nach 90 Tagen (definiert als mRS 0-1) hatten, wenn die Werte nach Alter, initialem NIHSS- und mRS-Wert adjustiert wurden: Die Odds Ratio für MSU-Patienten (n=78) im Vergleich zu Kontrollen (n=153) betrug 2,09 (95%-KI: 1,02-4,28, p=0,004) [140]. In der ersten Homburger MSU-Studie wurde das Follow-Up nur auf 7 Tage nach dem Ereignis begrenzt. Auch dabei konnte wegen der zu geringen Teststärke kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe im Outcome nachgewiesen werden und die Komplikationsrate sowie die Mortalität lagen in einem ähnlichen Rahmen wie in der aktuellen Studie [168]. In einer retrospektiven Analyse aus dem Berliner Thrombolyseregister, in welches die prähospitalen Daten aus der PHANTOM-S-Studie und deren vorangegangener Pilotstudie sowie intrahospitale Daten des Campus Benjamin Franklin der Berliner Charité eingingen, konnte trotz deutlich größerer Stichprobe (n=658) kein signifikanter Unterschied in Bezug auf ein günstiges 3-Monats-Outcome (mRS 0-1) zwischen prä- und intrahospitaler Thrombolyse nachgewiesen werden. In die Analyse eingeschlossen wurden nur Patienten, die vor dem Ereignis noch nicht pflegebedürftig waren. Von 305 Patienten in der STEMO-Gruppe hatten 161 Patienten (53%) einen mRS-Wert von ≤ 1 , in der Kontrollgruppe 166 von 353 Patienten (47%, p=0,14). Die nach Demografie, Komorbiditäten und Schwere des Schlaganfalls adjustierte Odds Ratio für ein günstiges Outcome lag damit für die mit STEMO versorgten Patienten bei 1,40 (95%-KI: 1,00–1,97, p=0,052). Bei der Rate an intrazerebralen Blutungen und bei der 7-Tage-Mortalität konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden [99].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienlage bezüglich des Langzeit-Outcomes zum jetzigen Zeitpunkt noch recht heterogen ist, dennoch lassen die Daten der PHANTOM-S-Studie sowie die kürzlich publizierten Daten aus Cleveland vermuten, dass mit der prähospitalen IVT durch die signifikant schnelleren Zeitabläufe auch ein günstigeres 3-Monats-Outcome assoziiert sein könnte. Um diese Annahme zu überprüfen, sind weitere Studien an größeren Patientenkollektiven erforderlich. Die

in Kürze erwarteten Ergebnisse der BEST-MSU-Studie aus Texas könnten diesbezüglich aufschlussreiche Daten liefern [175]. Zudem wurden in den bisher publizierten MSU-Studien für die prähospitalen IVT keine Sicherheitsbedenken geäußert und auch in der aktuellen Studie liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Komplikationsrisiko in der Interventionsgruppe vor.

5.7 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zum einen ist die Stichprobe der Studie für Endpunkte wie die Behandlungsraten und das Outcome nicht groß genug, um eine ausreichende Teststärke und damit statistisch signifikante Unterschiede zu erhalten. Das Erreichen einer signifikanten Differenz im primären Endpunkt führte zum Abbruch der Studie bereits nach der Zwischenanalyse, sodass sich signifikante Unterschiede nur bei einem Großteil der definierten zeitlichen Variablen abzeichneten. Zum anderen kann durch die fehlende Verblindung bei der klinischen Evaluation der Patienten für das 3-Monats-Outcome ein Bias zugunsten niedrigerer mRS-Werte in der MSU-Gruppe nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Durch ein persönliches Follow-Up in der Klinik oder bei den Patienten zuhause durch einen Arzt war dennoch eine genauere Evaluation des Patienten sichergestellt als bei dem in anderen MSU-Studien häufig durchgeführten Telefon-Follow-Up. Weiterhin besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias sowohl für Kontrollpatienten in den jeweiligen Kliniken als auch für MSU-Patienten, da die Objektivität bei der Auswahl geeigneter Patienten trotz der Quasi-Randomisierung eingeschränkt gewesen sein könnte. Durch die Quasi-Randomisierung in Wochenblöcken wurden saisonale Einflüsse (z.B. glatte Straßen) zwar minimiert, dennoch können solche Confounder nicht sicher ausgeschlossen werden, da beispielsweise bei starkem Schneefall in den Wintermonaten MSU-Einsätze teilweise nicht möglich waren oder abgebrochen werden mussten. Auch wenn die verschiedenen MSU-Studien viele methodische Gemeinsamkeiten aufweisen, so ist das Ergebnis der Studien doch stark von lokalen Faktoren wie Einwohner- und Krankenhausedichte, gesetzliche Vorgaben und Gesundheitssystem sowie Ein- und Ausschlusskriterien der Studie abhängig und somit die externe Validität eher gering.

5.8 Fazit

Das Mobile Stroke Unit-Konzept ist eine innovative Herangehensweise an die derzeitigen Probleme in der Akutversorgung von Schlaganfallpatienten, bei dem wesentliche diagnostische und therapeutische Schritte in die präklinische Phase vorverlegt werden, um wertvolle Zeit bis zur ursächlichen Therapie einzusparen. Mit dieser prospektiven RCT konnte erneut eine signifikante Reduktion der Dauer definierter Prozesse im Schlaganfallmanagement unter Beweis gestellt werden, insbesondere der Dauer von der Alarmierung bis zur ersten Bildgebung und bis zur Einleitung der IVT. Im Bereich der Behandlungsraten sowie des funktionellen Outcomes lagen aufgrund der zu geringen Teststärke der Studie keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe vor. Eine höhere IVT-Rate, besonders in der „golden hour“, und ein besseres funktionelles Outcome scheint aber mit Blick auf die Studien an größeren Kollektiven mit dem MSU-Konzept erreichbar zu sein. In dieser Studie und auch in allen

anderen bisher publizierten MSU-Studien finden sich überdies keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Sicherheitsrisiko. Auch die Frage der Nutzen-Kosten-Relation scheint, wenn man die enormen Pflegekosten nach Erleiden eines Schlaganfalls mitberücksichtigt, nach ersten Hochrechnungen zugunsten des MSU-Konzepts auszufallen. Gerade in ländlichen, tendenziell unterversorgten Regionen wie dem Saarland ist das MSU-Konzept im Zeitalter der interventionellen Therapieverfahren eine mögliche Lösung für das Problem der langen Transportwege zu den meist im städtischen Raum gelegenen übergeordneten Schlaganfallzentren und der Triageentscheidung hinsichtlich der geeigneten Klinik. Zudem bietet das Konzept mit der präklinischen Bildgebung im Gegensatz zum herkömmlichen System viele weitere Vorteile, darunter das Diagnose-basierte Management der Vitalparameter bei Schlaganfallpatienten, die medikamentöse Antagonisierung von Antikoagulationen sowie die Diagnose und Therapie von weiteren neurologischen Erkrankungen wie Stroke Mimics, Krampfanfällen oder Schädel-Hirn-Traumata. Eine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von Mobilien Stroke Units wird im aktuellen Konsensusstatement zum prähospitalen Schlaganfallmanagement von ESO und EAN aufgrund der unzureichenden Evidenzlage hinsichtlich des klinischen Langzeit-Outcomes noch nicht ausgesprochen. Deshalb ist auch weitere Forschung zur Verbesserung der konventionellen Schlaganfallversorgung von hoher Relevanz. Einige der oben genannten, in westlichen Ländern seit einigen Jahren fest etablierte Konzepte können zur Optimierung des Zeitmanagements beitragen. Manche stellen zudem eine sinnvolle Ergänzung für das MSU-Konzept dar: Insbesondere bevölkerungsorientierte Aufklärungskampagnen setzen in einer Phase noch vor der Aktivierung der Rettungskette an, auf die das MSU-Konzept keinen Einfluss nehmen kann. Ein Einsatz von Mobilien Stroke Units kommt primär in bestimmten, gut dafür geeigneten Regionen in Betracht, die in zukünftigen Projekten besser evaluiert werden müssen. Auch muss weiterhin der Frage nach dem klinischen Benefit, der Sicherheit und der Kosteneffektivität nachgegangen werden, welche die Voraussetzungen für einen flächendeckenden Einsatz von Mobilien Stroke Units sind. Dies stellt einen Anreiz zur Durchführung weiterer kontrollierter klinischer Studien auf diesem recht jungen Feld der Schlaganfallforschung dar.

6 Literatur

1. Abteilung Neurologie des Verbundkrankenhauses Bernkastel/Wittlich Erläuterungen zur Befunderhebung NIHSS. <http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/NIHSS.pdf>. Zugegriffen: 27. Januar 2019
2. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24(1):35–41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35
3. Addo J, Ayis S, Leon J, Rudd AG, McKeivitt C, Wolfe CDA (2012) Delay in presentation after an acute stroke in a multiethnic population in South london. The South london stroke register. *J Am Heart Assoc* 1(3):e001685. doi:10.1161/JAHA.112.001685
4. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D (2011) Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States. A doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke* 42(7):1952–1955. doi:10.1161/STROKEAHA.110.612358
5. Adeoye O, Albright KC, Carr BG, Wolff C, Mullen MT, Abruzzo T, Ringer A, Khatri P, Branas C, Kleindorfer D (2014) Geographic access to acute stroke care in the United States. *Stroke* 45(10):3019–3024. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006293
6. Aguiar de Sousa D, Martial R von, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofré M, Fazekas F, Szikora I, Feigin V, Caso V, Fischer U (2019) Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments. A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 4(1):13–28. doi:10.1177/2396987318786023
7. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D (2009) Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis. Retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* 40(7):2442–2449. doi:10.1161/STROKEAHA.109.548602
8. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA (2000) Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 283(9):1145–1150. doi:10.1001/jama.283.9.1145
9. Alberts MJ (2012) Improving public education about stroke. *Ann N Y Acad Sci* 1268:45–50. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06722.x

10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG (2013) The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 36(1):1–5. doi:10.1159/000352050
11. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Molina C, Rothwell PM, Sissani L, Školoudík D, Steg PG, Touboul P-J, Uchiyama S, Vicaute É, Wong LKS (2016) One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 374(16):1533–1542. doi:10.1056/NEJMoa1412981
12. Arboix A (2015) Cardiovascular risk factors for acute stroke. Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* 3(5):418–429. doi:10.12998/wjcc.v3.i5.418
13. Audebert H, Fassbender K, Hussain MS, Ebinger M, Turc G, Uchino K, Davis S, Alexandrov A, Grotta J (2017) The PRE-hospital Stroke Treatment Organization. *Int J Stroke* 12(9):932–940. doi:10.1177/1747493017729268
14. Banks JL, Marotta CA (2007) Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale. Implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38(3):1091–1096. doi:10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
15. Behrens S, Daffertshofer M, Interthal C, Ellinger K, van Ackern K, Hennerici M (2002) Improvement in stroke quality management by an educational programme. *Cerebrovasc Dis* 13(4):262–266. doi:10.1159/000057853
16. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al (2019) Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
17. Berglund A, Svensson L, Sjöstrand C, Arbin M von, Euler M von, Wahlgren N, Engerström L, Höjeberg B, Käll T-B, Mjörnheim S, Engqvist A (2012) Higher prehospital priority level of stroke improves thrombolysis frequency and time to stroke unit. The Hyper Acute STroke Alarm (HASTA) study. *Stroke* 43(10):2666–2670. doi:10.1161/STROKEAHA.112.652644
18. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587
19. Bluhmki E, Chamorro Á, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W (2009) Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III). Additional outcomes and subgroup analysis of a

- randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 8(12):1095–1102. doi:10.1016/S1474-4422(09)70264-9
20. Boehringer Ingelheim (2019) Fachinformation Actilyse.
<https://www.fachinfo.de/suche/Actilyse>. Zugegriffen: 17. Juli 2019
 21. Bonita R, Beaglehole R (1988) Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 19(12):1497–1500. doi:10.1161/01.STR.19.12.1497
 22. Bowry R, Parker S, Rajan SS, Yamal J-M, Wu T-C, Richardson L, Noser E, Persse D, Jackson K, Grotta JC (2015) Benefits of Stroke Treatment Using a Mobile Stroke Unit Compared With Standard Management: The BEST-MSU Study Run-In Phase. *Stroke* 46(12):3370–3374. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011093
 23. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR (2014) Prehospital stroke scales in urban environments. A systematic review. *Neurology* 82(24):2241–2249.
doi:10.1212/WNL.0000000000000523
 24. 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 LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 368(10):893–903. doi:10.1056/NEJMoa1214300
 25. Broderick JP, Adeoye O, Elm J (2017) Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 48(7):2007–2012.
doi:10.1161/STROKEAHA.117.017866
 26. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989) Measurements of acute cerebral infarction. A clinical examination scale. *Stroke* 20(7):864–870. doi:10.1161/01.STR.20.7.864
 27. Buck BH, Starkman S, Eckstein M, Kidwell CS, Haines J, Huang R, Colby D, Saver JL (2009) Dispatcher recognition of stroke using the National Academy Medical Priority Dispatch System. *Stroke* 40(6):2027–2030. doi:10.1161/STROKEAHA.108.545574
 28. Cadilhac DA, Purvis T, Kilkenny MF, Longworth M, Mohr K, Pollack M, Levi CR (2013) Evaluation of rural stroke services. Does implementation of coordinators and pathways improve care in rural hospitals? *Stroke* 44(10):2848–2853.
doi:10.1161/STROKEAHA.113.001258

29. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al (2015) Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 372(11):1009–1018.
doi:10.1056/NEJMoa1414792
30. Casolla B, Bodenat M, Girot M, Cordonnier C, Pruvo J-P, Wiel E, Leys D, Goldstein P (2013) Intra-hospital delays in stroke patients treated with rt-PA. Impact of preadmission notification. *J Neurol* 260(2):635–639. doi:10.1007/s00415-012-6693-1
31. Cerejo R, John S, Buletko AB, Taqui A, Itrat A, Organek N, Cho S-M, Sheikhi L, Uchino K, Briggs F, Reimer AP, Winners S, Toth G, Rasmussen P, Hussain MS (2015) A Mobile Stroke Treatment Unit for Field Triage of Patients for Intraarterial Revascularization Therapy. *J Neuroimaging* 25(6):940–945. doi:10.1111/jon.12276
32. Chang K-C, Tseng M-C, Tan T-Y (2004) Prehospital delay after acute stroke in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 35(3):700–704. doi:10.1161/01.STR.0000117236.90827.17
33. 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(10):904–913.
doi:10.1056/NEJMoa1213701
34. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, Investigators ftAS (1999) Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. *JAMA* 282(21):2019.
doi:10.1001/jama.282.21.2019
35. Cook M, Hyder S, Sather J, Meyer C, Pietrzak J (2019) Abstract 190. North Dakota Mission: Lifeline Stroke Survey of Symptom Awareness Indicates Need for Public Education. *Stroke* 50(Suppl_1). doi:10.1161/str.50.suppl_1.190
36. Davis VN, Ido M, Evans A, Bayakly R, Drenzek C (2019) Abstract WP232. Targeted Mass Stroke Education Improves Knowledge of Stroke Signs in Georgia. *Stroke* 50(Suppl_1). doi:10.1161/str.50.suppl_1.WP232
37. Deb P, Sharma S, Hassan KM (2010) Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17(3):197–218. doi:10.1016/j.pathophys.2009.12.001
38. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE (2016) Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 47(2):581–641.
doi:10.1161/STR.0000000000000086

39. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2015) Teil 2 der S3-Leitlinie Sekundärprävention des Schlaganfalls - Lebensstil-Faktoren und kardiologische Interventionen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2015/150925_PM_R%C3%B6ther_S3_Schlaganfall_final_ok.pdf. Zugegriffen: 08. August 2019
40. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (2019) DSG begrüßt erstmalige DFG-Verbund-Förderung zur Schlaganfallforschung. Neue Behandlungsmöglichkeiten in der Spätphase nach einem Schlaganfall stehen im Mittelpunkt des Forschungsvorhabens. Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft. <https://www.dsg-info.de/presse/pressemeldungen/521-dsg-begruessst-erstmalige-dfg-verbund-foerderung-zur-schlaganfallforschung.html>. Zugegriffen: 08. August 2019
41. Dietrich M, Walter S, Ragoschke-Schumm A, Helwig S, Levine S, Balucani C, Lesmeister M, Haass A, Liu Y, Lossius H-M, Fassbender K (2014) Is prehospital treatment of acute stroke too expensive? An economic evaluation based on the first trial. *Cerebrovasc Dis* 38(6):457–463. doi:10.1159/000371427
42. 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-M, 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(16):1622–1631. doi:10.1001/jama.2014.2850
43. Ebinger M, Kunz A, Wendt M, Rozanski M, Winter B, Waldschmidt C, Weber J, Villringer K, Fiebach JB, Audebert HJ (2015) Effects of golden hour thrombolysis: a Prehospital Acute Neurological Treatment and Optimization of Medical Care in Stroke (PHANTOM-S) substudy. *JAMA Neurol* 72(1):25–30. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3188
44. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al (2014) Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials
45. Fassbender K, Walter S, Liu Y, Muehlhauser F, Ragoschke A, Kuehl S, Mielke O (2003) "Mobile stroke unit" for hyperacute stroke treatment. *Stroke* 34(6):e44. doi:10.1161/01.STR.0000075573.22885.3B
46. 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(6):585–596. doi:10.1016/S1474-4422(13)70100-5

47. Fassbender K, Grotta JC, Walter S, Grunwald IQ, Ragoschke-Schumm A, Saver JL (2017) Mobile stroke units for prehospital thrombolysis, triage, and beyond. Benefits and challenges. *The Lancet Neurology* 16(3):227–237. doi:10.1016/S1474-4422(17)30008-X
48. Feigin VL, Nguyen G, Cercy K et al (2018) Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med* 379(25):2429–2437. doi:10.1056/NEJMoal804492
49. Fogle CC, Oser CS, McNamara MJ, Helgerson SD, Gohdes D, Harwell TS (2010) Impact of media on community awareness of stroke warning signs. A comparison study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 19(5):370–375. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.06.007
50. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Xian Y, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH (2014) Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 311(16):1632–1640. doi:10.1001/jama.2014.3203
51. Förster A, Griebe M, Wolf ME, Szabo K, Hennerici MG, Kern R (2012) How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol* 259(7):1347–1353. doi:10.1007/s00415-011-6354-9
52. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, Pessin M, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F, Investigators ftP (1999) Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic Stroke. *JAMA* 282(21):2003. doi:10.1001/jama.282.21.2003
53. Gladstone DJ, Rodan LH, Sahlas DJ, Lee L, Murray BJ, Ween JE, Perry JR, Chenkin J, Morrison LJ, Beck S, Black SE (2009) A citywide prehospital protocol increases access to stroke thrombolysis in Toronto. *Stroke* 40(12):3841–3844. doi:10.1161/STROKEAHA.108.540377
54. Goldstein LB, Samsa GP (1997) Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to Non-Neurologists in the Context of a Clinical Trial. *Stroke* 28(2):307–310. doi:10.1161/01.STR.28.2.307
55. Gomes JA, Ahrens CL, Hussain MS, Winners S, Rasmussen PA, Uchino K (2015) Prehospital reversal of warfarin-related coagulopathy in intracerebral hemorrhage in a mobile stroke treatment unit. *Stroke* 46(5):e118-20. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008483
56. Gory B, Eldesouky I, Sivan-Hoffmann R, Rabilloud M, Ong E, Riva R, Gherasim DN, Turjman A, Nighoghossian N, Turjman F (2016) Outcomes of stent retriever

- thrombectomy in basilar artery occlusion. An observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(5):520–525. doi:10.1136/jnnp-2014-310250
57. Govindarajan P, Ghilarducci D, McCulloch C, Pierog J, Bloom E, Johnston C (2011) Comparative evaluation of stroke triage algorithms for emergency medical dispatchers (MeDS). Prospective cohort study protocol. *BMC Neurol* 11:14. doi:10.1186/1471-2377-11-14
 58. Goyal M, Almekhlafi MA, Fan L, Menon BK, Demchuk AM, Yeatts SD, Hill MD, Tomsick T, Khatri P, Zaidat OO, Jauch EC, Eesa M, Jovin TG, Broderick JP (2014) Evaluation of interval times from onset to reperfusion in patients undergoing endovascular therapy in the Interventional Management of Stroke III trial. *Circulation* 130(3):265–272. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007826
 59. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(11):1019–1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
 60. Grotta JC, Savitz SI, Persse D (2013) Stroke severity as well as time should determine stroke patient triage. *Stroke* 44(2):555–557. doi:10.1161/STROKEAHA.112.669721
 61. Gumbinger C, Reuter B, Hacke W, Sauer T, Bruder I, Diehm C, Wiethölter H, Schoser K, Daffertshofer M, Neumaier S, Drewitz E, Rode S, Kern R, Hennerici MG, Stock C, Ringleb P (2016) Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology* 86(21):1975–1983. doi:10.1212/WNL.0000000000002695
 62. Gyrð-Hansen D, Olsen KR, Bollweg K, Kronborg C, Ebinger M, Audebert HJ (2015) Cost-effectiveness estimate of prehospital thrombolysis. Results of the PHANTOM-S study. *Neurology* 84(11):1090–1097. doi:10.1212/WNL.0000000000001366
 63. Hacke W (1995) Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA* 274(13):1017. doi:10.1001/jama.1995.03530130023023
 64. 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(9136):1245–1251. doi:10.1016/S0140-6736(98)08020-9
 65. 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. *New England Journal of Medicine*

66. Hacke W (Hrsg) (2016) *Neurologie*, 14. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag, s.l.
67. Haesebaert J, Nighoghossian N, Mercier C, Termoz A, Porthault S, Derex L, Gueugniaud P-Y, Bravant E, Rabilloud M, Schott A-M (2018) Improving Access to Thrombolysis and Inhospital Management Times in Ischemic Stroke. A Stepped-Wedge Randomized Trial. *Stroke* 49(2):405–411. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018335
68. Handschu R, Poppe R, Rauss J, Neundörfer B, Erbguth F (2003) Emergency calls in acute stroke. *Stroke* 34(4):1005–1009. doi:10.1161/01.STR.0000063366.98459.1F
69. Hansen CK, Christensen A, Ovesen C, Havsteen I, Christensen H (2015) Stroke severity and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyper-acute cerebral ischemia. Results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). *Int J Stroke* 10(3):336–342. doi:10.1111/ijvs.12383
70. Hansson P-O, Andersson Hagiwara M, Herlitz J, Brink P, Wireklint Sundström B (2019) Prehospital assessment of suspected stroke and TIA. An observational study. *Acta Neurol Scand* 140(2):93–99. doi:10.1111/ane.13107
71. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA (2003) Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals From Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke* 34(1):71–76. doi:10.1161/01.STR.0000044170.46643.5E
72. Heldner MR, Hsieh K, Broeg-Morvay A, Mordasini P, Bühlmann M, Jung S, Arnold M, Mattle HP, Gralla J, Fischer U (2016) Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke. Mission impossible? *J Neurol* 263(8):1633–1640. doi:10.1007/s00415-016-8180-6
73. Hennerici MG, Kern R (2017) S1- Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. DGN. <https://www.dgn.org/leitlinien/3409-030-117-diagnostik-akuter-zerebrovaskulaerer-erkrankungen-2017>. Zugegriffen: 01. Dezember 2017
74. Hill MD, Buchan AM (2005) Thrombolysis for acute ischemic stroke. Results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 172(10):1307–1312. doi:10.1503/cmaj.1041561
75. Hov MR, Nome T, Zakariassen E, Russell D, Røislien J, Lossius HM, Lund CG (2015) Assessment of acute stroke cerebral CT examinations by anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 59(9):1179–1186. doi:10.1111/aas.12542

76. Howard VJ, Lackland DT, Lichtman JH, McClure LA, Howard G, Wagner L, Pulley L, Gomez CR (2008) Care seeking after stroke symptoms. *Ann Neurol* 63(4):466–472. doi:10.1002/ana.21357
77. Itrat A, Taqui A, Cerejo R, Briggs F, Cho S-M, Organek N, Reimer AP, Winners S, Rasmussen P, Hussain MS, Uchino K (2016) Telemedicine in Prehospital Stroke Evaluation and Thrombolysis. Taking Stroke Treatment to the Doorstep. *JAMA Neurol* 73(2):162–168. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3849
78. Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, Fonarow GC, Liang L, Matsouaka RA, Xian Y, Peterson ED, Yavagal D, Smith EE (2019) Abstract WP13. Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcome From Acute Ischemic Stroke in the National US GWTG-Stroke Population. *Stroke* 50(Suppl_1). doi:10.1161/str.50.suppl_1.WP13
79. John S, Stock S, Masaryk T, Bauer A, Cerejo R, Uchino K, Winners S, Rasmussen P, Hussain MS (2016) Performance of CT Angiography on a Mobile Stroke Treatment Unit. Implications for Triage. *J Neuroimaging* 26(4):391–394. doi:10.1111/jon.12346
80. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S (2007) Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *The Lancet* 369(9558):283–292. doi:10.1016/S0140-6736(07)60150-0
81. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY (2018) Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 379(3):215–225. doi:10.1056/NEJMoa1800410
82. Jones SP, Carter B, Ford GA, Gibson JME, Leathley MJ, McAdam JJ, O'Donnell M, Puneekar S, Quinn T, Watkins CL (2013) The identification of acute stroke. An analysis of emergency calls. *Int J Stroke* 8(6):408–412. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00749.x
83. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, Miquel MA de, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, Kummer R von, Gallofré M, Dávalos A (2015) Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 372(24):2296–2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
84. Kennedy R Lees, Erich Bluhmki, Rüdiger von Kummer, Thomas G Brott, Danilo Toni, James C Grotta, Gregory W Albers, Markku Kaste, John R Marler, Scott A Hamilton, Barbara C Tilley, Stephen M Davis, Geoffrey A Donnan, Werner Hacke, for the ECASS,

ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group Investigators Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials

85. Kerrigan D, Shimbo D, Maselli K, Sheikhi L, Hussain MS, Uchino K, Russman A (2019) Abstract TMP23. Short Term Outcomes in Patients Treated on a Mobile Stroke Unit. *Stroke* 50(Suppl_1). doi:10.1161/str.50.suppl_1.TMP23
86. Kettner M, Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, Roumia S, Keller I, Martens D, Kulikovski J, Manitz M, Lesmeister M, Walter S, Grunwald IQ, Schlechtriemen T, Reith W, Fassbender K (2017) Prehospital Computed Tomography Angiography in Acute Stroke Management. *Cerebrovasc Dis* 44(5-6):338–343. doi:10.1159/000484097
87. Khatri P, Hill MD, Palesch YY, Spilker J, Jauch EC, Carrozzella JA, Demchuk AM, Martin R', Mauldin P, Dillon C, Ryckborst KJ, Janis S, Tomsick TA, Broderick JP (2008) Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke* 3(2):130–137. doi:10.1111/j.1747-4949.2008.00151.x
88. 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(6):567–574. doi:10.1016/S1474-4422(14)70066-3
89. Kidwell CS, Wintermark M (2008) Imaging of intracranial haemorrhage. *The Lancet Neurology* 7(3):256–267. doi:10.1016/S1474-4422(08)70041-3
90. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 368(10):914–923. doi:10.1056/NEJMoa1212793
91. Kim J-T, Chung P-W, Starkman S, Sanossian N, Stratton SJ, Eckstein M, Pratt FD, Conwit R, Liebeskind DS, Sharma L, Restrepo L, Tenser M-K, Valdes-Sueiras M, Gornbein J, Hamilton S, Saver JL (2017) Field Validation of the Los Angeles Motor Scale as a Tool for Paramedic Assessment of Stroke Severity. *Stroke* 48(2):298–306. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015247
92. Kim J-T, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Navalkale DD, Grotta JC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Saver JL (2017) Treatment With

- Tissue Plasminogen Activator in the Golden Hour and the Shape of the 4.5-Hour Time-Benefit Curve in the National United States Get With The Guidelines-Stroke Population. *Circulation* 135(2):128–139. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023336
93. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Luijckx GJ, Korv J, La Ossa NP de, Price C, Russell D, Tsiskaridze A, Messmer-Wullen M, Keyser J de (2018) European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol* 25(3):425–433. doi:10.1111/ene.13539
 94. Kodankandath TV, Shaji J, Kohn N, Arora R, Salamon E, Libman RB, Katz JM (2016) Poor Hypertension Control and Longer Transport Times Are Associated with Worse Outcome in Drip-and-Ship Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25(8):1887–1890. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.013
 95. Koifman J, Hall R, Li S, Stamplecoski M, Fang J, Saltman AP, Kapral MK (2016) The association between rural residence and stroke care and outcomes. *J Neurol Sci* 363:16–20. doi:10.1016/j.jns.2016.02.019
 96. 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(23):1849–1852. doi:10.1212/WNL.0b013e318258f773
 97. KOTHARI R, PANCIOLI A, LIU T, Brott T, BRODERICK J (1999) Cincinnati Prehospital Stroke Scale. Reproducibility and Validity. *Annals of Emergency Medicine* 33(4):373–378. doi:10.1016/S0196-0644(99)70299-4
 98. Kumar G, Shahripour RB, Alexandrov AV (2015) Recanalization of acute basilar artery occlusion improves outcomes. A meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 7(12):868–874. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011418
 99. Kunz A, Ebinger M, Geisler F, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Wendt M, Winter B, Zieschang K, Fiebach JB, Villringer K, Erdur H, Scheitz JF, Tütüncü S, Bollweg K, Grittner U, Kaczmarek S, Endres M, Nolte CH, Audebert HJ (2016) Functional outcomes of pre-hospital thrombolysis in a mobile stroke treatment unit compared with conventional care. An observational registry study. *The Lancet Neurology* 15(10):1035–1043. doi:10.1016/S1474-4422(16)30129-6
 100. Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG (2010) Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of

- stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health* 10:784.
doi:10.1186/1471-2458-10-784
101. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, Kummer R von, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PAG, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G (2016) Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes. A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke* 47(9):2373–2379.
doi:10.1161/STROKEAHA.116.013644.
102. Lin E, Calderon V, Goins-Whitmore J, Bansal V, Zaidat O (2018) World's First 24/7 Mobile Stroke Unit. Initial 6-Month Experience at Mercy Health in Toledo, Ohio. *Front Neurol* 9:283. doi:10.3389/fneur.2018.00283
103. Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, Olson DM, Shah BR, Hernandez AF, Schwamm LH, Fonarow GC (2012) Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(4):514–522.
doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965210
104. Masuhr KF, Neumann M, Pfiester P. (2013) *Neurologie*, 7. Aufl. THIEME
105. Mattila OS, Puolakka T, Ritvonen J, Pihlasviita S, Harve H, Alanen A, Sibolt G, Curtze S, Strbian D, Pystynen M, Tatlisumak T, Kuisma M, Lindsberg PJ (2019) Targets for improving dispatcher identification of acute stroke (Abstract). *Int J Stroke* 14(4):409–416. doi:10.1177/1747493019830315
106. Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, Khatri P, Skoloudik D, Mokin M, Labreuche J, Meseguer E, Yeatts SD, Siddiqui AH, Broderick J, Molina CA, Qureshi AI, Amarenco P (2013) Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality. A collaborative pooled analysis. *Circulation* 127(19):1980–1985. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000311
107. 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(4):306–313. doi:10.1212/WNL.0b013e31825d6011
108. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, Yassi N, Yan B, Hand P, Truesdale M, Davis SM, Campbell BCV (2013) Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology* 81(12):1071–1076.
doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a4d2
109. Messé SR, Fonarow GC, Smith EE, Kaltenbach L, Olson DM, Kasner SE, Schwamm LH (2012) Use of tissue-type plasminogen activator before and after publication of the

- European Cooperative Acute Stroke Study III in Get With The Guidelines-Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(3):321–326. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964064
110. Meyer BC, Lyden PD (2009) The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke* 4(4):267–273. doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00294.x
111. Milne MSW, Holodinsky JK, Hill MD, Nygren A, Qiu C, Goyal M, Kamal N (2017) Drip 'n Ship Versus Mothership for Endovascular Treatment. Modeling the Best Transportation Options for Optimal Outcomes. *Stroke* 48(3):791–794. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015321
112. Mosley I, Nicol M, Donnan G, Patrick I, Dewey H (2007) Stroke symptoms and the decision to call for an ambulance. *Stroke* 38(2):361–366. doi:10.1161/01.STR.0000254528.17405.cc
113. Müller-Nordhorn J, Wegscheider K, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Rosnagel 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(16):1484–1490. doi:10.1001/archinternmed.2009.232
114. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C et al (2017) Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 390(10100):1151–1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9
115. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2003) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale.pdf. Zugegriffen: 09. August 2019
116. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, Ali L, Buck B, Villablanca P, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Saver JL (2008) A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 39(8):2264–2267. doi:10.1161/STROKEAHA.107.508127
117. Nazliel B, Starkman S, Liebeskind DS, Ovbiagele B, Kim D, Sanossian N, Ali L, Buck B, Villablanca P, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Saver JL (2008) A brief prehospital stroke severity scale identifies ischemic stroke patients harboring persisting large arterial occlusions. *Stroke* 39(8):2264–2267. doi:10.1161/STROKEAHA.107.508127

118. Newbury J, Kleinig T, Leyden J, Arima H, Castle S, Cranefield J, Paterson T, Jannes J, Crotty M, Anderson CS (2017) Stroke Epidemiology in an Australian Rural Cohort (SEARCH). *Int J Stroke* 12(2):161–168. doi:10.1177/1747493016670174
119. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC et al (2017) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoal706442
120. Nor AM, Davis J, Sen B, Shipsey D, Louw SJ, Dyker AG, Davis M, Ford GA (2005) The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale. Development and validation of a stroke recognition instrument. *The Lancet Neurology* 4(11):727–734. doi:10.1016/S1474-4422(05)70201-5
121. Nour M, Bahr Hosseini M, Brown K, Lynn E, Shiraishi R, Harrell K, Parker S, Bowry R, Shimbo D, Hussain MS, Uchino K, Grotta J, Saver JL (2019) Abstract TP284. Mobile Stroke Unit Site Experience in Diagnosis and Management of Extraparenchymal Intracranial Hemorrhage in the Prehospital Setting. *Stroke* 50(Suppl_1). doi:10.1161/str.50.suppl_1.TP284
122. Nyberg EM, Cox JR, Kowalski RG, Vela-Duarte D, Schimpf B, Jones WJ (2018) Mobile Stroke Unit Reduces Time to Image Acquisition and Reporting. *AJNR Am J Neuroradiol* 39(7):1293–1295. doi:10.3174/ajnr.A5673
123. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S et al (2016) Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE). A case-control study. *The Lancet* 388(10046):761–775. doi:10.1016/S0140-6736(16)30506-2
124. Ojike N, Ravenell J, Seixas A, Masters-Israilov A, Rogers A, Jean-Louis G, Ogedegbe G, McFarlane SI (2016) Racial Disparity in Stroke Awareness in the US. An Analysis of the 2014 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurophysiol* 7(2). doi:10.4172/2155-9562.1000365
125. Oostema JA, Chassee T, Baer W, Edberg A, Reeves MJ (2019) Brief Educational Intervention Improves Emergency Medical Services Stroke Recognition. *Stroke* 50(5):1193–1200. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023885
126. Parker SA, Bowry R, Wu T-C, Noser EA, Jackson K, Richardson L, Persse D, Grotta JC (2015) Establishing the first mobile stroke unit in the United States. *Stroke* 46(5):1384–1391. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007993
127. 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* 42(8):2263–2268.
doi:10.1161/STROKEAHA.110.605857
128. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, Bender A, Pfister H-W, Straube A, Mayer TE, Bruckmann H, Dichgans M, Fesl G (2010) Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 41(4):722–726. doi:10.1161/STROKEAHA.109.567552
129. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR (2015) 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 46(10):3020–3035. doi:10.1161/STR.0000000000000074
130. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL (2019) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50(12):e344–e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
131. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR (2009) Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke* 4(3):200–205. doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00271.x
132. 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(5-6):251–257. doi:10.1159/000440850
133. Rai AT, Seldon AE, Boo S, Link PS, Domico JR, Tarabishy AR, Lucke-Wold N, Carpenter JS (2017) A population-based incidence of acute large vessel occlusions and thrombectomy eligible patients indicates significant potential for growth of endovascular stroke therapy in the USA. *J Neurointerv Surg* 9(8):722–726. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012515

134. RANKIN J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 2(5):200–215. doi:10.1177/003693305700200504
135. Reeves MJ, Hogan JG, Rafferty AP (2002) Knowledge of stroke risk factors and warning signs among Michigan adults. *Neurology* 59(10):1547–1552. doi:10.1212/01.wnl.0000031796.52748.a5
136. Ringleb PA, Veltkamp R, Groden C, Jansen O, Röther J, Hamann GF (2015) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls – Rekanalisierende Therapie (Ergänzung 2015). DGN. <https://www.dgn.org/leitlinien/3198-030-140-rekanalisierende-therapie-ergaenzung-akuttherapie-schlaganfall>. Zugegriffen: 01. Dezember 2017
137. Robinson TG, Reid A, Haunton VJ, Wilson A, Naylor AR (2013) The face arm speech test. Does it encourage rapid recognition of important stroke warning symptoms? *Emerg Med J* 30(6):467–471. doi:10.1136/emermed-2012-201471
138. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala J, Carrasco R, Miranda-Merchak A, Feuerhake W (2013) Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke. Novel Therapeutic Opportunities. *CNSNDDT* 12(5):698–714. doi:10.2174/1871527311312050015
139. Rudd M, Buck D, Ford GA, Price CI (2016) A systematic review of stroke recognition instruments in hospital and prehospital settings. *Emerg Med J* 33(11):818–822. doi:10.1136/emermed-2015-205197
140. Russman A, Shimbo D, Sheikhi L, Maselli K, Thompson N, Reimer A, Hussain M, Uchino K (2019) Clinical Outcomes After Pre-hospital Thrombolysis on a Mobile Stroke Unit. *Neurology*
141. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee J-M, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV (2013) An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44(7):2064–2089. doi:10.1161/STR.0b013e318296aeca
142. Sattin JA, Olson SE, Liu L, Raman R, Lyden PD (2006) An expedited code stroke protocol is feasible and safe. *Stroke* 37(12):2935–2939. doi:10.1161/01.STR.0000249057.44420.4b
143. Saver JL (2006) Time is brain--quantified. *Stroke* 37(1):263–266. doi:10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab

144. 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(23):2480–2488. doi:10.1001/jama.2013.6959
145. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, Du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R (2015) Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 372(24):2285–2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
146. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A et al (2016) Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke. A Meta-analysis. *JAMA* 316(12):1279–1288. doi:10.1001/jama.2016.13647
147. Scholten N, Pfaff H, Lehmann HC, Fink GR, Karbach U (2013) Thrombolyse des akuten Schlaganfalls--Eine deutschlandweite Analyse der regionalen Versorgung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 81(10):579–585. doi:10.1055/s-0033-1350496
148. Schwamm LH, Ali SF, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Messe S, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Peterson ED, Fonarow GC (2013) Temporal Trends in Patient Characteristics and Treatment With Intravenous Thrombolysis Among Acute Ischemic Stroke Patients at Get With the Guidelines-Stroke Hospitals. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 6(5):543–549. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000095
149. Schwindling L, Ragoschke-Schumm A, Kettner M, Helwig S, Manitz M, Roumia S, Lesmeister M, Grunwald IQ, Fassbender K (2016) Prehospital Imaging-Based Triage of Head Trauma with a Mobile Stroke Unit. First Evidence and Literature Review. *J Neuroimaging* 26(5):489–493. doi:10.1111/jon.12355
150. Sikka N, Margolis G (2005) Understanding diversity among prehospital care delivery systems around the world. *Emerg Med Clin North Am* 23(1):99–114. doi:10.1016/j.emc.2004.09.007
151. Silver FL, Rubini F, Black D, Hodgson CS (2003) Advertising strategies to increase public knowledge of the warning signs of stroke. *Stroke* 34(8):1965–1968. doi:10.1161/01.STR.0000083175.01126.62
152. Smith EE, Kent DM, Bulsara KR, Leung LY, Lichtman JH, Reeves MJ, Towfighi A, Whiteley WN, Zahuranec DB (2018) Accuracy of Prediction Instruments for Diagnosing Large Vessel Occlusion in Individuals With Suspected Stroke. A Systematic Review for

- the 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 49(3):e111-e122. doi:10.1161/STR.0000000000000160
153. Smith WS, Lev MH, English JD, Camargo EC, Chou M, Johnston SC, Gonzalez G, Schaefer PW, Dillon WP, Koroshetz WJ, Furie KL (2009) Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 40(12):3834–3840. doi:10.1161/STROKEAHA.109.561787
154. Song S, Fonarow GC, Olson DM, Liang L, Schulte PJ, Hernandez AF, Peterson ED, Reeves MJ, Smith EE, Schwamm LH, Saver JL (2016) Association of Get With The Guidelines-Stroke Program Participation and Clinical Outcomes for Medicare Beneficiaries With Ischemic Stroke. *Stroke* 47(5):1294–1302. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011874
155. Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M (2016) Suspected Large Vessel Occlusion. Should Emergency Medical Services Transport to the Nearest Primary Stroke Center or Bypass to a Comprehensive Stroke Center With Endovascular Capabilities? *Stroke* 47(7):1965–1967. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011149
156. Stroke Unit Trialists' Collaboration (2013) Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD000197. doi:10.1002/14651858.CD000197.pub3.
157. Taqui A, Cerejo R, Itrat A, Briggs FBS, Reimer AP, Winners S, Organek N, Buletko AB, Sheikhi L, Cho S-M, Buttrick M, Donohue MM, Khawaja Z, Wisco D, Frontera JA, Russman AN, Hustey FM, Kralovic DM, Rasmussen P, Uchino K, Hussain MS (2017) Reduction in time to treatment in prehospital telemedicine evaluation and thrombolysis. *Neurology* 88(14):1305–1312. doi:10.1212/WNL.0000000000003786
158. The IST-3 collaborative group (2012) The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]). A randomised controlled trial. *The Lancet* 379(9834):2352–2363. doi:10.1016/S0140-6736(12)60768-5
159. 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(24):1581–1587. doi:10.1056/NEJM199512143332401
160. Tomsick TA, Yeatts SD, Liebeskind DS, Carrozzella J, Foster L, Goyal M, Kummer R von, Hill MD, Demchuk AM, Jovin T, Yan B, Zaidat OO, Schonewille W, Engelter S, Martin R, Khatri P, Spilker J, Palesch YY, Broderick JP (2015) Endovascular

- revascularization results in IMS III. Intracranial ICA and M1 occlusions. *J Neurointerv Surg* 7(11):795–802. doi:10.1136/neurintsurg-2014-011318
161. Tong D, Reeves MJ, Hernandez AF, Zhao X, Olson DM, Fonarow GC, Schwamm LH, Smith EE (2012) Times from symptom onset to hospital arrival in the Get with the Guidelines--Stroke Program 2002 to 2009. Temporal trends and implications. *Stroke* 43(7):1912–1917. doi:10.1161/STROKEAHA.111.644963
162. Vilela P (2017) Acute stroke differential diagnosis. Stroke mimics. *Eur J Radiol* 96:133–144. doi:10.1016/j.ejrad.2017.05.008
163. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soinne 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(9558):275–282. doi:10.1016/S0140-6736(07)60149-4
164. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Hacke W, Millán M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR (2008) Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *The Lancet*
165. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, Steiner T, Jansen O, Cognard C, Mattle HP, van Zwam W, Holmin S, Tatlisumak T, Petersson J, Caso V, Hacke W, Mazighi M, Arnold M, Fischer U, Szikora I, Pierot L, Fiehler J, Gralla J, Fazekas F, Lees KR (2016) Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 11(1):134–147. doi:10.1177/1747493015609778
166. Walter S, Kostopoulos P, Haass A, Helwig S, Keller I, Licina T, Schlechtriemen T, Roth C, Papanagiotou P, Zimmer A, Viera J, Vierra J, Körner H, Schmidt K, Romann M-S, Alexandrou M, Yilmaz U, Grunwald I, Kubulus D, Lesmeister M, Ziegeler S, Pattar A, Golinski M, Liu Y, Volk T, Bertsch T, Reith W, Fassbender K (2010) Bringing the hospital to the patient. First treatment of stroke patients at the emergency site. *PLoS ONE* 5(10):e13758. doi:10.1371/journal.pone.0013758
167. 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(3):581–586. doi:10.1002/ana.22355
168. 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(5):397–404. doi:10.1016/S1474-4422(12)70057-1
169. Walter S, Zhao H, Easton D, Bil C, Sauer J, Liu Y, Lesmeister M, Grunwald IQ, Donnan GA, Davis SM, Fassbender K (2018) Air-Mobile Stroke Unit for access to stroke treatment in rural regions. *Int J Stroke* 13(6):568–575. doi:10.1177/1747493018784450
170. 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* 42(6):1658–1664. doi:10.1161/STROKEAHA.110.604249
171. Wendt M, Ebinger M, Kunz A, Rozanski M, Waldschmidt C, Weber JE, Winter B, Koch PM, Freitag E, Reich J, Schremmer D, Audebert HJ (2015) Improved prehospital triage of patients with stroke in a specialized stroke ambulance: results of the pre-hospital acute neurological therapy and optimization of medical care in stroke study. *Stroke* 46(3):740–745. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008159
172. Williams O, DeSorbo A, Noble J, Shaffer M, Gerin W (2012) Long-term learning of stroke knowledge among children in a high-risk community. *Neurology* 79(8):802–806. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f08
173. Wojner-Alexandrov AW, Alexandrov AV, Rodriguez D, Persse D, Grotta JC (2005) Houston paramedic and emergency stroke treatment and outcomes study (HoPSTO). *Stroke* 36(7):1512–1518. doi:10.1161/01.STR.0000170700.45340.39
174. Wu T-C, Parker SA, Jagolino A, Yamal J-M, Bowry R, Thomas A, Yu A, Grotta JC (2017) Telemedicine Can Replace the Neurologist on a Mobile Stroke Unit. *Stroke* 48(2):493–496. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015363
175. Yamal J-M, Rajan SS, Parker SA, Jacob AP, Gonzalez MO, Gonzales NR, Bowry R, Barreto AD, Wu T-C, Lairson DR, Persse D, Tilley BC, Chiu D, Suarez JI, Jones WJ, Alexandrov A, Grotta JC (2018) Benefits of stroke treatment delivered using a mobile stroke unit trial. *Int J Stroke* 13(3):321–327. doi:10.1177/1747493017711950
176. Zaidi SF, Shawver J, Espinosa Morales A, Salahuddin H, Tietjen G, Lindstrom D, Parquette B, Adams A, Korsnack A, Jumaa MA (2017) Stroke care. Initial data from a county-based bypass protocol for patients with acute stroke. *J Neurointerv Surg* 9(7):631–635. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012476

7 Publikationen

Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, et al. Prehospital Stroke Management Optimized by Use of Clinical Scoring vs Mobile Stroke Unit for Triage of Patients With Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1484–1492.

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen voran meinem Doktorvater Professor Klaus Faßbender, der mir im Herbst 2015 die Mitarbeit an der MSU-Studie ermöglichte, die zu dieser Zeit gerade anlaufen sollte. Er hatte stets ein offenes Ohr für Fragen und Anliegen. Ebenso möchte ich meiner Betreuerin Lenka Schwindling für die Einführung in meine Aufgaben im Rahmen der Studie und für die inhaltliche Hilfestellung sowie Martin Lesmeister für die Hilfe im Bereich der statistischen Datenauswertung danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Anna Brand, die immer an das Gelingen dieser Arbeit geglaubt hat und mich in allen Belangen bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützte. Auch danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Birgit Brand, meinen Großeltern Friedrich und Frieda Brand sowie Roland und Christa Michel, für die finanzielle und moralische Unterstützung während meines gesamten Medizinstudiums.

9 Anhang

Abbildung 11: Rohdatenprotokoll

Universitätskliniken des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender



D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4104
Fax.06841-162-4137

MSU-Triage-Studie – Source Data Form Klinik

Datum:

Anamnese/Untersuchung:

1. Patientendaten

- a. Name:
- b. Vorname:
- c. Geb.-Datum:
- d. Adresse:
- e. Alarm:
- f. Ankunft NA:
- g. Ankunft Notaufnahme:
- h. Beginn Symptome:

2. Anamnese

Symptome nach modified FAST vorhanden: ja nein (s. Anhang)

3. Klinischer Untersuchungsbefund

- a. Uhrzeit:

4. Klinische Scores:

NIHSS:

mRS:



5. Labor

- | | |
|------------------|-----------------------------------|
| a. Leukozyten: | Tsd/μl (4-10 Tsd/μl) |
| b. Thrombozyten: | Tsd/μl (150-450 Tsd/μl) |
| c. Gamma-GT: | U/l (m <66 U/l, w <39 U/l) |
| d. P-Amylase: | U/l (<53 U/l) |
| e. BZ: | mg/dl (60-109 mg/dl) |
| f. INR: | (1) |
| g. PTT: | sec (<36 sec) |

6. CCT/CTA:

- a. Uhrzeit (Ende d. Untersuchung): _____
- b. Befund: _____
- c. Verschluss: Carotis-T M1
 Art. basilaris
- d. Intrakranielle Blutung: ICB SAB SDH/EDH

7. Lysekriterien

Keine Reanimation in letzten 10 Tagen	
Keine Gefäßpunktion an nicht komprimierbarer Stellen in letzten 10 Tagen	
Keine Entbindung in letzten 10 Tagen	
Keine Hinweise für bakt. Endokarditis/Perikarditis	
Keine Hinweise für akute Pankreatitis , keine schwere Lebererkrankung	
Keine ulzerativen gastrointestinalen Erkrankungen in letzten 3 Monaten	
Keine arteriellen Aneurysmata , keine AVM , keine Ösophagusvarizen	
Keine Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko	
Keine manifeste/kurz zurückliegende Blutung	
Keine Operation/Traumata in letzten 3 Monaten	
Keine Antikoagulation/ hämorrhag Diathese, Thrombozytopenie	



Keine erhöhte PTT und kein Heparin in letzten 48 Stunden	
RR systol nicht >185 mmHg diastol nicht > 110 mmHg und keine aggressiven Maßnahmen zur RR Senkung nötig	
Keine Hypoglykämie < 50mg% oder Hyperglykämie >400mg%	
Keine SAB/ICB , keine frühere SAB	
Kein NIHSS >25 , oder bildmorphologisch großer Schlaganfall	
Kein Rückgang der klinischen Symptome bzw. nur geringgradige Symptome	
Keine Krampfanfallsaktivität zu Beginn der Symptome	
Kein früherer Schlaganfall mit Diab. mellitus	
Kein Schlaganfall in letzten 3 Monaten	

8. Therapieentscheidung:

a. i.v.-Lyse ja nein

Uhrzeit:

Dosierung i.v.-Lyse

Gewicht:

RR vor Lyse:

rtPA:

Bolus: _____ mg

Dosis Perfusor: _____ mg

Gesamt: _____ mg

Uhrzeit:

Laufgeschwindigkeit: _____ ml/h

b. aktives Blutdruckmanagement ja nein

Uhrzeit:

Medikament: _____

Ziel RR: _____

Dosierung: _____

wann erreicht: _____

Universitätskliniken des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender



D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4104
Fax.06841-162-4137

c. sonstiges

Uhrzeit:

Notizen: _____

9. Triageentscheidung: regionale Stroke-Unit NVZ

Uhrzeit:

Ziel-Krankenhaus: _____

Wenn Ziel-Krankenhaus abweichend von Triagierung Begründung:

Abfahrt nach NVZ:

Unterschrift Arzt: _____

Abbildung 12: Fallberichtprotokoll

Patientennummer: _____

Schlaganfallsqualitätsmanagement – Mobile Stroke Unit

Case Report Form MSU-TRIAGE-Studie

Demographie:

Geburtsdatum _____ Gewicht _____ kg Geschlecht _____

Einschlusskriterien: mit „Ja/ nein“ abfragen, Ausschluss wenn mind. 1 x nein

- Schlaganfallsymptome (modified FAST) verifiziert durch Arzt ja nein
- Alter über 18 Jahre ja nein
- Beginn der Symptome innerhalb von 8 Stunden oder Wake-Up ja nein
- Einwilligung zur Studie: ja nein

Datum der Unterschrift _____

Ausschlusskriterien:

- Kontraindikation gegen KM-Gabe (bek. Allergie, Hyperthyreose, Krea >1,5) ja nein
- Schwangerschaft ja nein
- Intensivpflichtigkeit ja nein

Baseline/Visit 1

MSU konventionelles Schlaganfall-Management

Beginn Symptome: _____ nach morgendlichem Erwachen Ja Nein
Datum Uhrzeit Ort

Rankin vor Ereignis _____, Rankin bei Erstuntersuchung _____, NIHSS _____, GCS _____

LAMS: _____

Entfernung bis regionale SU _____
in km

Entfernung bis NVZ _____
in km

Triagierung Neurovaskuläres Zentrum (NVZ) wenn einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Verschluss eines der folgenden Gefäße: Carotis-T, M1, Basilaris Ja Nein
- Betroffener Gefäßabschnitt: _____
- Intrakranielle Blutung Ja Nein
- Transport ins NVZ wirklich erfolgt? Ja Nein wenn nein Begründung _____

Wenn Behandlung im Rahmen der konventionellen Woche Zeit der Abfahrt aus

Klinik _____

Zeitlicher Ablauf:

Uhrzeit : Alarm MSU _____ Erster Arztkontakt _____ HA/anderer Arzt NA

Ankunft MSU: _____

Uhrzeit: _____
1. CCT/cMRT Zentrallabor Point of Care Labor Therapieentscheidung

Version: Dr. A. Ragoschke-Schumm 0.1

1

Patientennummer: _____

Schlaganfallsqualitätsmanagement – Mobile Stroke Unit

Verwirrtheit sonstige _____

CT-assoziierte Komplikation: KM-Allergie , Paravasat , akutes Nierenversagen

DSA/Interventions-assoziierte Komplikationen: intrakranielle Blutung , Dissektion hinversorgender Gefäße , iatrogener zerebraler Infarkt , KM-Allergie , akutes Nierenversagen , periphere, Hb-wirksame Blutung , welche: _____

OP-assoziierte Komplikation: raumfordernde Nachblutung , sekundäre Meningo-enzephalitis/Ventrikulitis

EKG: Normal Abnormal klinisch nicht relevant Abnormal, klinisch relevant

Rankin: _____, NIHSS _____, GCS _____ Schlaganfallätiologie: _____

EKG: Normal Abnormal klinisch nicht relevant Abnormal, klinisch relevant

Komplikationen: Re-Insult Datum _____, Ödem mit >4 Pkt. NIHSS Änderung Krampfanfall

Einblutung mit >4 Pkt. NIHSS Änderung , Datum _____ Einklemmung , Datum _____

Schlaganfall-beding. Tod , Datum _____

Tod anderer Ursache (welche): _____, Datum: _____

Pneumonie Sepsis Thrombose/LE periph. Blutung

Verwirrtheit sonstige _____

OP-assoziierte Komplikation: sekundäre Meningo-enzephalitis/Ventrikulitis

Patientennummer: _____

Schlaganfallsqualitätsmanagement – Mobile Stroke Unit

Visite 3 (d90 +/-14d) Datum/Uhrzeit: _____ / _____

NIHSS subgroup of stroke _____, Rankin _____

Komplikationen: Re-Insult Datum _____, Ödem mit >4 Pkt. NIHSS Änderung Krampfanfall

Einblutung mit >4 Pkt. NIHSS Änderung Datum _____ Einklemmung Datum _____

Schlaganfall-beding. Tod Datum _____

Tod anderer Ursache (welche): _____, Datum: _____

Pneumonie Sepsis Thrombose/LE periph. Blutung

Verwirrtheit Depression sonstige _____

Sek.prophylaxe: ASS Clopidogrel orale AK Heparin sc Lipidsenker Antihypertensiva

Aktustat. Aufenthalt von- bis

Dauer (Tage)

Begleitmedikation

Begleiterkrankungen

Sonstiges

Datum

Unterschrift Prüfarzt

Abbildung 13: Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Universitätskliniken des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender



D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4104
Fax. 06841-162-4137

„Prähospitale Diagnostik zur besseren Auswahl des geeigneten Zielkrankenhauses“

Patienteninformation

Liebe Patientin, lieber Patient,
bei Ihnen muß man aufgrund ihrer Beschwerden einen Schlaganfall annehmen. Zur endgültigen Klärung der Diagnose sind eventuell weitere Untersuchungen (Computertomographie des Kopfes und Labordiagnostik des Blutes) notwendig.

Mit der oben genannten Studie soll gezeigt werden, daß durch Einsatz eines speziellen Rettungswagen mit der Möglichkeit der Diagnostik am Notfallort, die Entscheidung, in welches der verschiedenen Krankenhäuser Sie am besten transportiert werden, genauer getroffen werden kann. So brauchen manche Patienten eher ein Krankenhaus mit sehr speziellen Behandlungen (z.B. Uniklinik Homburg) und andere sind in einem näher gelegenen städtischen Krankenhaus bestmöglich aufgehoben. Zudem ist in einem solchen Wagen auch eine unmittelbare Therapie mit einem Lysemedikament möglich, sodaß die Zeit bis zum Beginn einer Therapie erheblich verkürzt werden kann.

Die Zuordnung, ob Sie in die mit dem heute üblichen Verfahren (direkter Transport in die Klinik mit Option einer sekundären Weiterverlegung in einer andere Klinik) oder dem zu untersuchenden Verfahren (Untersuchung mittels Mobile Stroke Unit am Notfallort zur Entscheidung hinsichtlich der geeigneten Zielklinik) wird per Zufall getroffen. So gibt es Wochen, in denen die Mobile Stroke Unit die Region versorgt und Wochen, in denen diese nicht eingesetzt wird.

Die Diagnostik und Therapie vor Ort wird genauso durchgeführt wie in der Klinik. Durch Teilnahme an der Studie wird weder die Untersuchung Ihrer Erkrankung, noch die medikamentöse Behandlung verändert. Die Behandlung erfolgt auf jeden Fall auf dem neuesten Stand der Wissenschaft.

Durch Teilnahme an dieser Studie ermöglichen Sie eine Beurteilung, ob durch Einsatz einer Mobilen Schlaganfalleinheit die Schlaganfallbehandlung verbessert werden kann. Als Studienteilnehmer haben Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre eigene Person die Möglichkeit, von der Studie zurückzutreten.

Mit der Teilnahme an der Studie ist Ihr Einverständnis verbunden, dass persönliche Daten in pseudonymisierter Form, d.h. ohne Nennung Ihres Namens, gespeichert, ausgewertet und veröffentlicht werden. Mit dem Einverständnis zur Teilnahme erklären Sie gleichzeitig, dass Sie mit der Weitergabe der aufgezeichneten Krankheitsdaten an eine unabhängige Kommission und Institution zur Qualitätssicherung und an die zuständige Aufsichtsbehörde zur Überprüfung und deren Einblick in die Krankenakte unter Wahrung der auferlegten Schweigepflicht einverstanden sind.

Universitätskliniken des Saarlandes

Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. Klaus Faßbender



D-66421 Homburg
Tel. 06841-162-4103/4104
Fax.06841-162-4137

Ich habe die Patienteninformation der auf Seite 1 beschriebenen Studie gelesen und bin mit der Teilnahme

einverstanden

nicht einverstanden

Ort/Datum: _____

Unterschrift: _____

Tabelle 11: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend. (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, zum Antworten oder zu gezielten Reaktionen zu bewegen. (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation, um aufmerksam zu sein oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen. (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe. <i>Anmerkung: Bei Koma werden für Nr. 7 (Extremitäten-Ataxie) 0 Punkte vergeben.</i>
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter. (0) Beide Fragen richtig beantwortet. (1) Eine Frage richtig beantwortet. (2) Keine Frage richtig beantwortet.
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung, die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen. (0) Beide Aufforderung richtig befolgt. (1) Eine Aufforderung richtig befolgt. (2) Keine Aufforderung richtig befolgt.
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal. (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (z.B. Augenmuskelparese). <i>Auch bei unzureichender Kooperation 1 Punkt.</i> (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.
3	Gesichtsfeld	(0) Keine Einschränkung. (1) Partielle Hemianopsie. (2) Komplette Hemianopsie. (3) Bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikale Blindheit). <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte.</i>
4	Fazialisparese	(0) Normal. (1) Gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln). (2) Partiiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts). (3) Vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen des unteren und oberen Teils des Gesichts).
5	Motorik Arme; getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(0) Kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der 90°/45° Position gehalten) (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab. (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) (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: Bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Punkte; bei Plegie werden für Nr. 7 (Extremitäten-Ataxie) 0 Punkte vergeben.</i>
6	Motorik Beine;	(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).

	getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese	(1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5-Sekunden-Periode, berührt aber die Liegefläche nicht). (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden). (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche. (4) Keine Bewegung. <i>Anmerkung: Bei Amputation oder Gelenkversteifung 0 Punkte; bei Plegie werden für Nr. 7 (Extremitäten-Ataxie) 0 Punkte vergeben.</i>
7	Extremitäten-Ataxie	(0) Fehlend. (1) An einer Extremität vorhanden. (2) An zwei Extremitäten vorhanden. <i>Anmerkung: Nr.7 wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkte) gewertet. Nr.7 wird bei Angabe von Koma (siehe Nr. 1a) als fehlend (0 Punkte) gewertet.</i>
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust. (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf oder er nimmt diese nur als Berührung wahr. (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.
9	Sprache	(0) Normal; keine Aphasie. (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung von Wortfluss oder Sprachverständnis, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung von Sprachvermögen und/oder Sprachverständnis macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich. (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. (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).
10	Dysarthrie	(0) Normal. (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden. (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie. <i>Anmerkung: Bei Intubation (o.ä.) 0 Punkte</i>
11	Neglect	(0) Keine Abnormalität. (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten. (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes. <i>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</i>

Quelle: [1]